

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLINICOS COGNITIVOS Y MOTORES
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ESTADIOS
TEMPRANOS: EVALUACIÓN CLÍNICA COMPLEMENTADA CON UN
DISPOSITIVO DE ANÁLISIS DEL MOVIMIENTO.**

BEATRIZ ELENA MUÑOZ OSPINA

UNIVERSIDAD DEL VALLE - FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ABRIL 2019

**IDENTIFICACIÓN DE MARCADORES CLINICOS COGNITIVOS Y MOTORES
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ESTADIOS
TEMPRANOS: EVALUACIÓN CLÍNICA COMPLEMENTADA CON UN
DISPOSITIVO DE ANÁLISIS DEL MOVIMIENTO.**

BEATRIZ ELENA MUÑOZ OSPINA

Trabajo de investigación para optar al título de Doctora en Ciencias Biomédicas

Tutor

Andrés Navarro Cadavid PhD
Director grupo de investigación i2T
Universidad Icesi

Asesor

Jorge Luis Orozco Vélez MD
Jefe del Servicio de Neurología
Fundación Valle del Lili

UNIVERSIDAD DEL VALLE - FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BÁSICAS
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
ABRIL 2019

DEDICATORIA

A mis padres, quienes estuvieron presentes durante toda mi formación alentándome incluso en aquellos momentos en los que el silencio era la mejor forma de acompañarme. A mi familia, Jorge y amigos quienes me acompañaron de una u otra forma en este camino.

A todos los pacientes que hicieron parte de este proyecto pues sin ellos realmente, no habría sido posible.

AGRADECIMIENTOS

Considero que la gratitud es uno de los valores más preciados del ser humano y, por lo tanto, expresarla en momentos importantes de la vida es una buena forma de conectarse con lo más profundo del alma.

Los agradecimientos serán siempre pocos frente al logro de culminar un proceso como este, lleno de momentos buenos y malos pero acompañada por los seres más cercanos al corazón.

Gracias a mis padres y mi familia por apoyarme en todas mis ideas, mis errores y mis triunfos a lo largo de estos años.

Gracias a Jorge por su paciencia y su conocimiento que enriqueció continuamente mi proceso formativo.

Gracias al Neuroteam por el apoyo, las sonrisas y las palabras para seguir adelante.

Gracias a la vida pues este proyecto me ha permitido conocer, compartir y construir un trabajo con los pacientes con enfermedad de Parkinson que me recuerdan que lo más importante es vivir y ser feliz.

Finalmente, gracias a la Universidad Icesi y la Fundación Valle del Lili por su respaldo a los proyectos de investigación multidisciplinaria en salud.

TABLA DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	20
1.1	OBJETIVOS	25
1.2	MARCO TEÓRICO	26
1.2.1	ENFERMEDAD DE PARKINSON: epidemiología y características clínicas	26
1.2.2	EL ESPECTRO CLÍNICO Y LOS SUBTIPOS MOTORES	32
1.2.3	SÍNTOMAS NO MOTORES: COGNICIÓN	35
1.2.4	EI DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (DCL-EP) 37	
1.2.5	EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN GLOBAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON 41	
1.2.6	SINTOMAS MOTORES: MARCHA	46
1.2.7	SÍNTOMAS MOTORES: MARCHA Y BALANCEO DE BRAZOS	52
1.2.8	ALTERACIONES DE LA MARCHA Y SU EVALUACIÓN	55
1.2.9	SÍNTOMAS MOTORES Y NO MOTORES: La relación entre marcha y cognición	61
1.2.10	LA CUALIFICACIÓN CLÍNICA Y LA CUANTIFICACIÓN DE LA MARCHA MEDIANTE EL USO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS	69
	CAPÍTULO II	72
2	MÉTODOS	72
2.1	Tipo de estudio	72
2.2	Recolección de datos	73
2.3	Procedimiento	82
2.4	EVALUACIÓN DE LA MARCHA CON EL SISTEMA eMOTION	83
2.5	EVALUACIÓN CLÍNICA NEUROPSICOLÓGICA	85
2.6	Sesgos	85

2.7	Análisis de datos.....	86
3	RESULTADOS	88
3.1	Características clínicas de los pacientes y los controles.....	88
3.2	Características del grupo pacientes por categorías de edad.....	89
3.3	Desempeño de los grupos en el test de MoCA y el índice dinámico de la marcha (GDI). 91	
3.4	Desempeño de los pacientes en el test de MoCA y el GDI por grupos de edad. 99	
3.5	Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros inferiores) en el grupo de pacientes y controles	102
3.6	Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros superiores) en el grupo de pacientes y el grupo control	105
3.7	Modelos logísticos	107
4	DISCUSIÓN.....	111
4.1	DIFERENCIAS EN LA COGNICIÓN ENTRE PACIENTES Y CONTROLES.....	111
4.2	PUNTUACIONES DE COGNICIÓN GLOBAL: Test de MoCA	111
4.3	DOMINIOS DEL TEST DE MoCA: ERRORES EN EL TMT B.....	113
4.4	DOMINIOS EN EL TEST DE MoCA: errores en la fluidez verbal fonológica	115
4.5	DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en la estabilidad postural dinámica 117	
4.6	DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en los mecanismos de integración sensorial.....	117
4.7	DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en las escaleras.....	118

4.8	LA RELACIÓN ENTRE BALANCE Y COGNICIÓN	120
4.9	DIFERENCIAS EN LA MARCHA: la velocidad en los estadios tempranos.	121
4.10	RELACIÓN ENTRE VELOCIDAD Y COGNICIÓN	122
4.11	DIFERENCIAS EN LA MARCHA: balanceo de los brazos	124
4.12	DIFERENCIAS EN LA MARCHA: asimetría en el balanceo de brazos	125
4.13	ASIMETRÍA EN EL BALANCEO DE LOS BRAZOS Y LA ASIMETRÍA DE INICIO DE LA ENFERMEDAD.....	127
4.14	LA EVALUACIÓN CLÍNICA Y LA UTILIDAD DEL SISTEMA eMOTION: BALANCE Y ASIMETRÍA EN EL BALANCEO DE BRAZOS	128
5	<i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>129</i>
6	<i>RECOMENDACIONES</i>	<i>132</i>
7	<i>BIBLIOGRAFÍA.....</i>	<i>134</i>
8	<i>ANEXOS.....</i>	<i>154</i>

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES	74
TABLA 2. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA eMOTION E INSTRUMENTOS CLÍNICOS	78
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	88
TABLA 4. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO PACIENTES SEGÚN LA CATEGORÍA DE EDAD ...	90
TABLA 5. FRECUENCIA DE ERRORES EN LOS RESULTADOS DEL TEST DE MoCA Y EL GDI PARA PACIENTES Y CONTROLES	91
TABLA 6. PUNTAJE TOTAL DEL TEST DE MoCA SEGÚN VALORES PARA DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL) EN POBLACIÓN COLOMBIANA	93
TABLA 7. PUNTAJE TOTAL DEL ÍNDICE DINÁMICO DE LA MARCHA (DGI) SEGÚN VALORES PARA CLASIFICAR RIESGO DE CAÍDA	94
TABLA 8. FRECUENCIA DE ERRORES EN EL DESEMPEÑO DEL TEST DE MoCA Y GDI SEGÚN CATEGORÍAS DE EDAD GRUPO PACIENTES	100
TABLA 9. VELOCIDAD DE LA MARCHA OBTENIDAS CON EL SISTEMA DE CAPTURA e-MOTION EN EL GRUPO DE PACIENTES CON EP: SUBTIPOS MOTORES	103
TABLA 10. VELOCIDAD DE LA MARCHA OBTENIDA CON EL SISTEMA DE CAPTURA e-MOTION EN EL GRUPO DE PACIENTES CON EP Y EL GRUPO CONTROL ESTRATIFICADO POR EDAD	103
TABLA 11. VELOCIDAD DE LA MARCHA OBTENIDA POR EL SISTEMA DE CAPTURA eMOTION EN EL GRUPO DE PACIENTES CON EP Y CONTROLES ESTRATIFICADO POR ASIMETRÍA CLÍNICA	104
TABLA 12. DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEL BALANCEO DE BRAZOS MEDIDOS POR EL SISTEMA DE CAPTURA e-MOTION PARA PACIENTES Y CONTROLES	105
TABLA 13. DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEL BALANCEO DE BRAZOS MEDIDOS POR EL SISTEMA DE CAPTURA e-MOTION PARA PACIENTES Y CONTROLES SEGÚN LA CATEGORÍA DE EDAD	106

TABLA 14. DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES DEL BALANCEO DE BRAZOS MEDIDOS POR EL SISTEMA DE CAPTURA E-MOTION PARA PACIENTES Y CONTROLES SEGÚN LA ASIMETRÍA CLÍNICA DEL PACIENTE.....	107
TABLA 15. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA CON TODAS LAS VARIABLES CLÍNICAS, LA VELOCIDAD Y LA VARIABLE COEFICIENTE DE ASIMETRÍA DE LAS EXTREMIDADES SUPERIORES DURANTE LA MARCHA.....	108
TABLA 16. MODELO LOGÍSTICO COMPLETO CON LAS VARIABLES ASA Y GDI_TOTAL .	109
TABLA 17. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW	109

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DEL CIRCUITO CORTICO-ESTRIATAL Y LAS POSIBLES CAUSAS DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS EN LA EP.....	40
FIGURA 2. MODELO DE LA MARCHA PROPUESTO POR LORD ET AL. (2013).....	49
FIGURA 3. CURSO CRONOLÓGICO DEL DESARROLLO DE LOS CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN RELACIÓN CON LOS CAMBIOS COGNITIVOS Y MOTORES EN LOS SÍNDROMES NEURODEGENERATIVOS. MODIFICADO DE AHMED ET AL. (2018)	53
FIGURA 4. FASES DE LA MARCHA CON SU RESPECTIVO PORCENTAJE DE TIEMPO EN CADA UNA DE ELLAS	56
FIGURA 5. MAPA DE ASOCIACIONES ENTRE DOMINIOS COGNITIVOS Y MARCHA EN PACIENTES CON EP. MODIFICADO DE MORRIS, LORD, BUNCE, BURN Y ROCHESTER (2016).....	65
FIGURA 6. ESQUEMA DEL CORREDOR USADO PARA LA EVALUACIÓN DE LA MARCHA CON EL KINECT ® SOFTWARE EMOTION.....	83
FIGURA 7. ESQUEMA DE LAS ARTICULACIONES QUE SON CAPTURADAS POR EL KINECT ®. SE SEÑALA CON LETRA ROJA LA ARTICULACIÓN DEL TOBILLO QUE ES LA BASE SOBRE LA CUAL CALCULA EL SOFTWARE EMOTION LAS VARIABLES CLÍNICAS DE INTERÉS (VELOCIDAD POR EXTREMIDAD, VELOCIDAD GLOBAL).....	84
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE PUNTAJES DEL TEST DE MOCA SEGÚN VALORES NORMATIVOS PARA DETERIORO COGNITIVO LEVE EN POBLACIÓN COLOMBIANA (PEDRAZA ET AL., 2016).....	93
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE PUNTUACIONES DE LA MUESTRA TOTAL SEGÚN VALORES NORMATIVOS PARA RIESGO DE CAÍDA: >22 NO HAY RIESGO DE CAÍDA, 19-22 RIESGO DE CAÍDA, <19 PRESENTA CAÍDAS.....	94
FIGURA 10. FRECUENCIA DE PUNTUACIONES ÍTEM 1 EN EL GRUPO DE PACIENTES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ)	96
FIGURA 11. FRECUENCIA DE PUNTUACIONES ÍTEM3 EN EL GRUPO DE PACIENTES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ)	96

FIGURA 12. FRECUENCIA DE PUNTUACIONES ÍTEM 4 EN EL GRUPO DE PACIENTES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ)	97
FIGURA 13. FRECUENCIA DE PUNTUACIONES ÍTEM 5 EN EL GRUPO DE PACIENTES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ)	97
FIGURA 14. FRECUENCIA DE PUNTUACIONES ÍTEM6 EN EL GRUPO DE PACIENTES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ)	98
FIGURA 15. DISTRIBUCIÓN DE LAS PUNTUACIONES TOTALES EN EL CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ) EN EL GRUPO PACIENTES	99
FIGURA 16. CURVA ROC PARA EL MODELO LOGÍSTICO COMPLETO.....	110

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. ACTA DE COMITÉ DE ÉTICA FUNDACIÓN VALLE DEL LILI DEL PROYECTO No. 837 Y No. 1146.....	154
ANEXO 2. INSTRUMENTOS CLÍNICOS DE EVALUACIÓN: MDS-UPDRS PARTE III, CUESTIONARIO DE CONGELAMIENTO PARA LA MARCHA (FOGQ), ÍNDICE DINÁMICO DE LA MARCHA (GDI) Y TEST DE MoCA.....	160
ANEXO 3. RESULTADOS DESCRIPTIVOS Y COMPARACIONES ENTRE LOS SUBTIPOS MOTORES DEL GRUPO DE PACIENTES CON EP	175
ANEXO 4. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PRELIMINARES Y FINAL CON SUS RESPECTIVAS PRUEBAS DE COMPROBACIÓN.....	176
ANEXO 5. LISTADO DE PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL PROYECTO.	181

ACRÓNIMOS

ACC	Anterior Cingulate Area
ACV	Accidente Cerebro Vascular
ASA	Arm Swing Asymetry
AVD	Actividades de la Vida Diaria
CAMCOG	Cambridge Cognitive Examination
CPG	Central Pattern Generator
DBS	Deep Brain Stimulation
DCL-EP	Deterioro Cognitivo Leve – Enfermedad de Parkinson
D-EP	Demencia – Enfermedad de Parkinson
DMN	Default Mode Network
EA	Enfermedad de Alzheimer
EP	Enfermedad de Parkinson
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
FOGQ	Freezing of Gait Questionnaire
FVL	Fundación Valle del Lili
GDI	Gait Deviation Index
GDS	Geriatric Depression Scale
GPI	Globo Palido Interno
H&Y	Hoehn & Yahr
HL	Hosmer y Lemeshow
HTA	Hipertensión Arterial
IQR	Inter Quartile Range
LC	Locus Coeruleus
MDS	Movement Disorders Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NFOGQ	New Freezing of Gait Questionnaire

OFC	Orbital Frontal Cortex
OR	Odds Ratio
PANDA	Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment
PD-CRS	Parkinson Disease – Cognitive Rating Scale
PET	Positron Emission Tomography
PIGD	Postural Instability and Gait Disorder
PMC	Premotor Cortex
PPC	Posterior Parietal Cortex
RBD	REM sleep Behavior Disorder
REM	Rapid Eye Movement
RM	Resonancia Magnética
Scopa-Cog	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease – Cognition
SD	Standard Deviation (Desviación estándar).
SI	Sustancia Innominada
SM	Síntomas Motores
SMA	Supplementary Motor Area
SN	Substancia Nigra
SNC	Sistema Nervioso Central
SNM	Síntomas No Motores
SNR	Substancia Negra Reticulada.
SPEM	Smooth Pursuit Eye Movements
STN	Subthalamic Nucleus
TD	Tremor Dominant
TMT	Trail Making Test
TUG	Timed Up and Go
UKBB	United Kingdom Brain Bank
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VIM	Ventral Intermediate Nucleus

vIPFC Ventrolateral PreFrontal Cortex

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de síntomas motores y no motores que pueden aparecer sutilmente de forma gradual en los estadios tempranos. La detección de estos síntomas es un punto esencial en la toma de decisiones por lo que el uso de dispositivos tecnológicos dentro del entorno clínico para objetivar las medidas es una herramienta eficaz para hacer un seguimiento, definir un pronóstico y desarrollar un manejo personalizado de la enfermedad.

OBJETIVO: Determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan el compromiso de pacientes con EP en estadios tempranos.

MÉTODOS: Estudio de pacientes y controles. 25 sujetos con EP (45-87 años de edad) y 25 controles (46-88 años) pareados por edad fueron incluidos. Se realizaron análisis descriptivos para las variables clínicas. Se usó la prueba de Mann-Whitney para comparar las variables continuas entre grupos, así como los análisis estratificados por edad. Se hizo un análisis de regresión logística para determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que explicaran el compromiso temprano de pacientes con EP.

RESULTADOS: La media de la MDS-UPDRS fue de 36 (± 13.41). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el GDI ($p=0.29$) y test de MoCA ($p=0.55$). Se encontraron errores en el desempeño de pacientes en subpruebas como TMT B y fluidez verbal fonológica. Diferencias significativas entre los pacientes y controles se encontraron en el GDI para el riesgo de caída ($p=0.024$). Se obtuvieron reducciones significativas en la magnitud del balanceo (Izquierda, $p = 0.002$; derecha, $p = 0.006$) y una mayor asimetría en el balanceo de brazos (ASA ($p < 0.001$)). Los análisis estratificados por edad mostraron en el grupo de 60-66 años, diferencias en la velocidad (tobillo derecho $p=0.04$) e izquierdo ($p=0.002$) y la magnitud del balanceo de brazos bilateral ($p=0.001$). En el grupo de 40-59 años se encontraron diferencias en el ASA ($p=0.001$). No se encontraron diferencias significativas en los grupos mayores de 67 años. El coeficiente ASA fue de 2.62 con un 95% de confianza y un intervalo de (685.4937, 1.00e+12). Esto sugiere que

un valor del coeficiente ASA mayor que 0.111 explicaría el compromiso temprano de pacientes con EP mientras que el desempeño en el GDI se consideraría un factor protector (OR=0.52).

CONCLUSIONES: Los análisis estratificados por edad arrojaron mayores diferencias en los grupos menores de 66 años. Errores en los desempeños en el test de MoCA, GDI y FOGQ son importantes para cualificar los perfiles clínicos cognitivos y motores de tal forma que facilitarían un seguimiento y manejo personalizado del paciente con EP. El valor del coeficiente ASA sobre 0.11 explicó el compromiso motor temprano en grupos de pacientes menores de 60 años quienes tenían menos años de enfermedad y menor puntuación en la MDS-UPDRS parte III. La evaluación clínica junto con la implementación del dispositivo de análisis del movimiento permitió cuantificar las diferencias motoras sutiles en los pacientes con EP en estadios tempranos.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Parkinson, estadios tempranos, cognición, marcha, balanceo de brazos, tecnología de bajo costo.

ABSTRACT

BACKGROUND: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative illness characterized by the presence of motor and non-motor symptoms that may appear subtly and gradually in early disease stages. The detection of these symptoms is an essential point in the decision-making process regarding the patients follow up and diagnosis. The use of technological devices to objectify the gait measures, within the clinical environment, is an effective method for monitoring, defining prognosis and developing personalized management of the patients with PD.

OBJECTIVE: To determine the cognitive and motor clinical markers that characterize the motor and non-motor symptoms of patients with PD in early stages.

METHODS: Case-control study. 25 subjects with PD (45-87 years of age) and 25 controls (46-88 years) matched by age were included. Descriptive analyzes were performed for the clinical variables. Mann-Whitney test was used to compare the

continuous variables between groups, and in the age-stratified analyses. A logistic regression analysis was carried out to determine the cognitive and motor clinical markers that explain the early involvement of patients with PD.

RESULTS: The mean of the MDS-UPDRS was 36 (+/-13.41). No significant differences were found between the groups for the GDI ($p = 0.29$) or the MoCA test total scores ($p = 0.55$). Regarding MoCA test subtest results, a high frequency of errors was found for the TMT B and the verbal phonological fluency items in the PD group. Significant differences between patients and controls were found in the GDI for the risk of falling ($p = 0.024$). Regarding the motor assessment, patients showed significant reductions in the arm swing magnitude (Left, $p = 0.002$, right, $p = 0.006$) and greater arm swing asymmetry (ASA ($p < 0.001$)). Regarding the age-stratified analyses, in the group between 60 and 66 years, significant differences were found for speed (ankle right $p = 0.04$, ankle left $p = 0.002$) and bilateral arm swing magnitude ($p = 0.001$). Also, significant differences for ASA were found in the 40 to 59 years group ($p = 0.001$). No significant differences were found in the groups, older than 67. The odds ratio for the ASA coefficient was 2.62 with a 95% confidence interval of (685.4937, $1.00e+12$). This suggests that ASA higher than 0.11 explain the early motor symptoms of PD patients while the GDI score is a protective factor (OR 0.52).

CONCLUSIONS: Execution errors in the MoCA, GDI and FOGQ tests are important in order to qualify the cognitive and motor clinical profiles this could allow the personalized monitoring and management of the patient with PD. Using a cut point of 0.11, ASA was the most variable that better-explained early involvement of patients in groups of patients under 60 years who had fewer years of illness and a lower score in the MDS-UPDRS part III. The clinical evaluation together with the implementation of gait analysis using a movement analysis camera allowed to quantify the subtle motor differences in patients with PD in early stages.

KEYWORDS: Parkinson's disease, early stages, cognition, gait, arm swing, low cost technology.

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad progresiva neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de una serie de síntomas motores cardinales como la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez y la inestabilidad postural. Se ha establecido que a la degeneración dopaminérgica que subyace al componente motor puede anteceder en años un proceso de alteración de poblaciones neuronales de tipo colinérgico, serotoninérgico así como neuronas hipotalámicas y del tallo cerebral que se expresan en la presencia de síntomas no motores (1). Mediante estudios de patología y de resonancia magnética (RM) se ha reportado que la EP probablemente involucra otras estructuras nerviosas extranigrales en la parte baja del tallo cerebral y en el bulbo olfatorio que explicarían síntomas no motores como la pérdida del olfato y la presencia de trastorno de conducta de sueño REM (2). El reconocimiento de estos síntomas no motores (SNM) ha generado una crítica hacia la definición de la EP así como un interés por encontrar la mejor forma de identificar individuos “en riesgo” o las complicaciones tardías y así utilizar biomarcadores o intervenir con terapias neuroprotectoras o modificadoras de la enfermedad (3).

Hasta ahora la definición de estadios preclínicos no ha sido exactamente definida y es por esto que los criterios de la Sociedad Internacional de trastornos del movimiento (MDS) han sugerido la presencia de factores de riesgo de carácter probable con diferentes niveles de certeza. Esta dificultad en la definición ha ocasionado que muchas iniciativas para la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas así como intervenciones tempranas hayan fallado precisamente porque el criterio no es el adecuado para definir o diagnosticar el estado temprano de la EP (4). En este orden de ideas, con base en la literatura se considerarán que los estadios tempranos serán aquellos que hacen referencia a los estadios I y II de la escala clínica de Hoehn & Yahr.

El perfil no motor puede incluir numerosos síntomas no obstante, se han descrito alteraciones en el olfato, el sueño, el estado de ánimo y la función gastrointestinal o sinucleopatías relacionadas que pueden preceder la condición neurodegenerativa en 5 o más años (5). Se ha establecido que la progresión de los síntomas no motores (SNM) incrementa con el curso de la enfermedad (años de enfermedad, estadios en la escala de Hoehn & Yahr o severidad del compromiso motor). No obstante, los SNM están presentes en las fases prodrómicas y constituyen un problema a largo plazo, así como un componente central de la enfermedad. Las principales manifestaciones no motoras de la EP incluyen disfunción autonómica, ansiedad y depresión, hiposmia trastorno de conducta de sueño REM (RBD) y deterioro cognitivo (6). Dada la heterogeneidad clínica también se han caracterizado subtipos de pacientes tanto por síntomas motores como no motores que podrían generar diferencias en los perfiles de la enfermedad y la tasa de progresión.

Los síntomas motores presentes en la EP suelen afectar progresivamente la capacidad de deambular de forma autónoma generando mayor discapacidad y pérdida de independencia (7). A medida que esta avanza las alteraciones en el control postural y la marcha se vuelven más notorias (8,9). No obstante, existe evidencia que el compromiso motor está presente incluso en estadios iniciales de la enfermedad (10,11), lo que podría ser explicado por las alteraciones tempranas en el control del balance y la coordinación, secundarias a la afectación inicial de los circuitos de regulación de los ganglios de la base en relación al control del tono postural y la capacidad de respuesta a estímulos exteriores según las demandas funcionales del contexto (12). Igualmente, podría presentarse un compromiso subclínico caracterizado por alteración postural dinámica (13) que se considera de mayor riesgo para las caídas y ha sido identificado como el mayor predictor de la velocidad de la marcha (14). Se ha reportado que es más común en personas mayores de 60 años lo que implica un adecuado reconocimiento sobre qué aspectos se relacionan con el envejecimiento y cuáles se asocian con la enfermedad,

especialmente en el balance y el control de la marcha (15). En la última década, se han realizado estudios con pacientes en estadios tempranos de la enfermedad que han observado anomalías en el patrón de marcha que pueden ser sutiles y no generar impacto en la deambulación.

Generalmente, los estudios sobre la marcha incluyen el análisis del control postural así como el movimiento de las extremidades inferiores. No obstante, se ha reportado que en pacientes en estadios tempranos puede existir una disociación entre las extremidades superiores-inferiores lo que ha llamado la atención especialmente hacia el balanceo de los brazos pues podría considerarse un indicador de compromiso (16) al estar relacionado con la estabilidad del patrón de marcha (balance dinámico) así como con la optimización del consumo de energía durante la deambulación. Si bien hay diferencias significativas en sujetos sanos en el grado de asimetría en el movimiento de los brazos durante la marcha entre la izquierda y la derecha y en la amplitud del balanceo, se ha reportado que en condiciones patológicas como la EP la asimetría está aún más incrementada lo cual hace pensar en un proceso anormal de control motor (17). Esta asimetría se ha relacionado con el inicio del proceso de pérdida neuronal así como el asimétrico proceso de denervación dopaminérgica lo que podría indicar una oportunidad para el diagnóstico temprano de la EP incluso en la “etapa preclínica” (16,18,19).

Si se tienen en cuenta los datos actuales de la expectativa de vida, así como el incremento en la probabilidad de padecer algún tipo de enfermedad neurodegenerativa, se puede entender por qué se ha incrementado el interés por el estudio de marcadores preclínicos que permitan la detección y/o manejo de estas enfermedades especialmente para estadios tempranos. La búsqueda de marcadores preclínicos de fácil detección han establecido mecanismos patológicos y neuroquímicos compartidos que podrían explicar la relación entre marcha y cognición de tal forma que el análisis de las características de la marcha podría ser considerado como predictor del deterioro cognitivo y la demencia en los adultos mayores (20,21). Para la EP se ha establecido que la disminución en la marcha

puede predecir un deterioro cognitivo mínimo, así como demencial sugiriendo que estos cambios motores pueden aparecer mucho más temprano que los déficits cognitivos (22). Si bien las alteraciones cognitivas suelen ser más comunes en estadios avanzados generando una mayor discapacidad asociada con la dificultad en la realización de las actividades de la vida diaria, actualmente se han descrito perfiles cognitivos diferenciales en estadios tempranos que, asociados a variables como años de enfermedad, así como la edad de inicio y el compromiso motor, presentan mayor tasa de progresión a estados demenciales (23).

Con la introducción de los dispositivos de análisis de marcha y el uso de nuevas tecnologías se han logrado identificar alteraciones motoras sutiles en pacientes en estadios I y II de Hoehn y Yahr, entre las que se incluyen la disminución en la velocidad, el aumento de la fase de apoyo y la reducción de los tiempos de balanceo durante la marcha, así como el aumento en la asimetría de los brazos al caminar. La evaluación objetiva de la marcha se considera en la actualidad un reto para el profesional clínico dado que permite realizar un seguimiento durante el curso de la enfermedad, cuantificar la respuesta al manejo farmacológico así como la estimar del riesgo de caídas (24,25) que son factores importantes para determinar la calidad de vida, la morbilidad y mortalidad de pacientes con EP.

En el contexto clínico, existen herramientas capaces de cuantificar las alteraciones de la marcha y los cambios cognitivos en pacientes con EP, no obstante, por lo general incluyen un gran número de ítems y su aplicación suele ser difícil y prolongada, lo que retrasa potencialmente el tiempo de diagnóstico, seguimiento y manejo. El propósito de este proyecto de investigación fue identificar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan el compromiso temprano de pacientes con EP de tal forma que puedan ser útiles en el contexto de la atención por consulta externa. Adicionalmente, al tener en cuenta que la marcha puede anteceder el compromiso cognitivo y que éste puede ser subclínico en estadios tempranos, se propone utilizar un dispositivo de análisis de movimiento durante la

consulta para objetivar la evaluación clínica y así detectar marcadores sutiles de compromiso motor los cuales en conjunto con otras variables clínicas, permitiría predecir el curso de la enfermedad, direccionar un tratamiento más personalizado y realizar un seguimiento clínico al manejo farmacológico lo que finalmente se traduce en el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

1.1 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan el compromiso de pacientes con EP en estadios tempranos en comparación con un grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar las alteraciones cognitivas y motoras de los pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos en comparación con un grupo control.
2. Comparar los desempeños en los instrumentos clínicos cognitivos y motores del grupo pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con un grupo control.
3. Identificar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caractericen el estado funcional de pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos.

CAPÍTULO I

1.2 MARCO TEÓRICO

1.2.1 ENFERMEDAD DE PARKINSON: epidemiología y características clínicas

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad progresiva neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra en el tallo cerebral afectando los circuitos directos e indirectos de los núcleos de la base y sus proyecciones hacia la corteza motora (26). Clínicamente se han descrito síntomas motores cardinales como la bradicinesia, el temblor, la rigidez y la inestabilidad postural (27,28). Sin embargo se ha planteado que la EP inicia tempranamente con síntomas no motores que afectan grupos neuronales no dopaminérgicos de tipo colinérgico, serotoninérgico así como neuronas hipotalámicas y del tallo cerebral que pueden anteceder en años el inicio de los síntomas motores (1). Debido a esta heterogeneidad clínica la EP se asocia con comorbilidades y temprana mortalidad incrementando los costos en los sistemas de salud sin incluir los medicamentos, los gastos adicionales para el cuidado del paciente y los costos sociales (29). En un reciente meta-análisis se ha determinado que la prevalencia de la EP incrementa sutilmente con la edad y pueden encontrarse diferencias significativas por sexo entre individuos de 50 a 59 años con una prevalencia de 41 en mujeres y 134 en hombres, por 100.000 habitantes. Así como por localización geográfica donde la prevalencia entre individuos de 70 a 79 años es de 1.601 en Norteamérica, Europa y Australia comparado con 646 individuos de Asia (30).

En Colombia se tienen datos disponibles de incidencia recolectados entre septiembre de 1995 y agosto de 1996 en el estudio neuroepidemiológico nacional (EPINEURO) donde se encontró que la EP fue detectada en personas mayores de 60 años, y más de la mitad de los pacientes vivían en la región noroccidental. La prevalencia en Colombia para la Enfermedad de Parkinson fue de 4.7 por 1000

habitantes, ajustada por edad y sexo (IC 95%: 2.2 a 8.9) (31). No obstante, otros estudios han estimado la prevalencia en regiones específicas de Colombia como el departamento de Antioquia entre el año 1996 y 2000 encontrando que la prevalencia general de EP fue de 30.7 por 100.000 habitantes (IC 95%: 29.2 a 32.2) y en sujetos mayores de 50 años fue de 176.4 por 100.000 habitantes (IC 95%: 166.6 a 186.3) (32). Sin embargo, en la actualidad no se tienen datos sobre la incidencia, la expresión y el comportamiento de la enfermedad en la población colombiana.

Actualmente se ha planteado que hay una mutación genética hereditaria en una pequeña proporción de pacientes sin embargo, hay múltiples factores de predisposición genética así como factores ambientales que están relacionados (33,34). Algunos de los genes identificados como el PARK1, 4, 5 y 8 tienen patrón autosómico dominante mientras que otros, como PARK2 (Parkin) 6, 7 y 9 son recesivos. El gen LARRK2, PARK8 son los más comunes locus afectados en EP hereditaria. Igualmente, mutaciones en el gen Parkin el cual codifica para un tipo de ubiquitina-ligando son las más comunes anomalías relacionadas con la EP de inicio temprano autosómica recesiva (35). En este caso, sería más adecuado pensar en un grupo de presentaciones clínicas bajo el nombre de una enfermedad.

El proceso degenerativo en la EP se ha relacionado principalmente con la sustancia nigra (SN) compacta, sin embargo, estudios neuropatológicos han mostrado extensa patología extranigral sugiriendo que el proceso patológico inicia en la parte baja del tallo cerebral y progresa de forma caudal a rostral. Esto ha permitido establecer que hay un periodo entre el inicio de los síntomas parkinsonianos motores y el inicio del proceso neurodegenerativo que no se manifiesta hasta una reducción significativa de las neuronas dopaminérgicas en el estriado y una masiva pérdida neuronal en las SN compacta (36). Estudios patológicos y de imagen han estimado que entre 3 y 6 años o aún más es el periodo entre el inicio de la pérdida neuronal en la SN y el inicio de los síntomas motores. Aunque hay evidencia que sugiere un proceso neuropatológico en la EP que

probablemente involucra otras estructuras nerviosas extranigrales en la parte baja del tallo cerebral y en el bulbo olfatorio que explicarían la pérdida del olfato y la presencia de trastorno de conducta de sueño REM. Además, podría afectar estructuras distantes tales como la médula espinal, las eferencias cardio-simpatéticas y el plexo autonómico del sistema gastrointestinal que podría relacionarse con la disfunción autonómica y la constipación (4). Muchos de estos síntomas no responden a Levodopa y están estrechamente relacionados con la progresión extranigral de la patología de cuerpos de Lewy en EP. Otros síntomas extranigrales que no responden a Levodopa pueden aparecer en fases tardías de la enfermedad y comprenden la inestabilidad postural, las alteraciones de la marcha, el deterioro cognitivo demencial y los síntomas psicóticos. Algunos pacientes pueden presentar estos síntomas incluso precediendo el parkinsonismo motor y que define una condición denominada demencia con cuerpos de Lewy (37). En la EP la inestabilidad postural es uno de los síntomas que mayor impacto genera por el alto riesgo de caídas, la pérdida de la movilidad y la reducción de la independencia (38). Las caídas son la principal causa de morbilidad, hospitalización y mortalidad en la población geriátrica (39).

Los síntomas motores clásicos son: bradicinesia (lentificación en los movimientos), hipocinesia/acinesia (disminución/ausencia de movimientos), rigidez, y temblor son típicamente unilaterales en el 75% de los pacientes aunque suelen ser bilaterales más tardíamente en el curso de la enfermedad (33). La evaluación clínica de la discapacidad motora de los pacientes se hace mediante la escala de Hoehn & Yahr (H&Y) cuyo objetivo es clasificar patrones típicos de la progresión motora. Esta escala puede ser aplicada a los pacientes estén o no recibiendo terapia dopaminérgica. La calificación va del estadio I al V y hace énfasis en el carácter unilateral o bilateral y la presencia o ausencia de alteración en el reflejo postural (40). Los movimientos repetidos producen un movimiento disrítmico y pérdida de amplitud lo que hace que los pacientes pierdan la habilidad para ejecutar rápidamente movimientos alternados (disdiadococinesia). La rigidez es la expresión

del tono muscular que puede estar en combinación con el temblor de reposo el cual se define entre 4 y 6 Hz en la extremidad cuando está en reposo y se suprime durante la iniciación del movimiento (41). La presencia de estos síntomas hace que los pacientes tengan rostros de máscara, micrografía, alteración del lenguaje (hipofonía, incremento en la velocidad del habla) y alteraciones en la deglución (disfagia) que puede afectar la alimentación con aspiración y neumonía. Las alteraciones de la marcha son también un síntoma principal en estos pacientes: pasos cortos, pérdida de la espontaneidad en los movimientos tales como la disminución en el balanceo y en ocasiones, episodios de congelamiento (42).

La definición de síntomas no motores ha sido un punto esencial en la caracterización de la fase prodrómica de la EP especialmente porque muchos síntomas no son exclusivos de la enfermedad y pueden estar relacionados con el envejecimiento. Se ha establecido que mientras el diagnóstico de la EP permanece centrado en los síntomas motores, la fase prodrómica se basa sobre los marcadores no motores que pueden ser signos, síntomas o biomarcadores (43). La velocidad de la progresión de la fase prodrómica a la fase clínica varía con los pacientes y puede no ser útil con el objetivo de predecir a nivel individual. Hay marcadores de riesgo que también deben ser tenidos en cuenta como la edad, sexo y antecedentes familiares (44). El perfil no motor puede incluir numerosos síntomas tales como alteraciones en el olfato, el sueño, el estado de ánimo y la función gastrointestinal o sinucleopatías relacionadas que pueden preceder la condición neurodegenerativa en 5 o más años (5).

Toda la información sobre las fases preclínicas como se han denominado, sugieren que los primeros síntomas de la EP son no motores y pueden aparecer entre 10 y 20 años antes que el inicio de los síntomas motores. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución por las limitaciones metodológicas de los estudios y su naturaleza retrospectiva (45). Actualmente se ha establecido que los síntomas no motores (trastorno de conducta de sueño REM, hiposmia, constipación,

depresión) están correlacionados con cambios neuropatológicos en el cerebro que pueden anticipar las manifestaciones motoras de la enfermedad por 5 a 7 años. Principalmente el estudio de la fase premotora podría ser un punto importante en la búsqueda de biomarcadores predictivos y en los factores de riesgo para la EP (46).

Debido a la heterogeneidad de síntomas que hacen parte de la enfermedad se requiere de la clasificación de la severidad clínica. La Escala unificada para la EP (UPDRS) fue considerada el *Gold standard* en la evaluación de la enfermedad hasta que en el 2003 se realizó una crítica por parte del grupo de expertos en escalas de evaluación de la EP que llevó a una revisión de la misma (47). La Escala modificada (MDS-UPDRS) conserva la estructura de la UPDRS de 4 partes y un puntaje total pero las partes integran información de síntomas no motores de EP: parte I, experiencias no motoras de la vida diaria; parte II, experiencias motoras de la vida diaria; parte III, examen motor y parte IV, complicaciones motoras (44). Debido a que la enfermedad es más común en personas mayores de 60 años, la relación entre envejecimiento y enfermedad es un aspecto a clasificar con mucho cuidado. Entender cómo el control del sistema nervioso y la dinámica de la marcha cambian con la edad, es el punto de partida para comprender cómo los pacientes mayores con inicio tardío pueden expresar la enfermedad, así como predecir el curso de la misma.

Igualmente, el tratamiento de la EP es un aspecto importante pues implica la esfera motora, los síntomas no motores y en muchas ocasiones, el tratamiento no farmacológico que incluye la educación sobre el espectro sintomatológico para asegurar la adherencia al tratamiento. Por el curso progresivo se asume que algunos medicamentos pueden ser adicionados para el manejo de síntomas motores o en algunas ocasiones, debido a falla en el control de los síntomas debe ser considerado el cambio de medicamento. El manejo farmacológico generalmente inicia cuando la funcionalidad del paciente está afectada y puede ser manejado con Levodopa o agonistas dopaminérgicos lo cual dependerá de la edad y la severidad

de los síntomas (49). La Levodopa es un medicamento efectivo que activa la neurotransmisión dopaminérgica en el cerebro, y en algunos pacientes puede ser también combinada como Levodopa-carbidopa para reducir los efectos adversos en la periferia como las náuseas y vómitos (50). Hasta ahora, la Levodopa es la mejor terapia disponible aunque tiene riesgos (7). Entre estos, el uso crónico (4 a 6 años) desencadena sobre un 40% de pacientes las fluctuaciones motoras (episodios de congelamiento, fases “On” cada vez más cortas y “Off” más largas) y discinesias que pueden asociarse al pico, al inicio o fin de dosis. La terapia con Levodopa es efectiva durante las fases iniciales de la EP y aún en las fases tardías sin embargo, hay pacientes que desarrollan dificultades motoras que incluyen la pérdida de la eficiencia del medicamento durante el fin de cada dosis, episodios de congelamiento y actos motores incontrolados e hiperquinéticos que se denominan como discinesias (51). Estas variaciones se refieren a las fluctuaciones motoras que caracterizan a la enfermedad y pueden fluctuar entre un estado “Off” (reaparición de los síntomas de la enfermedad debido a la desaparición del efecto de la Levodopa unas pocas horas después de la dosis) y el estado “On” (cuando la Levodopa está activa y mejora las ejecuciones motoras de los pacientes). La presencia de las discinesias son un efecto de la terapia con Levodopa y por esto se han denominado como discinesias inducidas por Levodopa (52).

Los agonistas dopaminérgicos incluyen el Pramipexol, ropirinol y Rotigotina los cuales tienen una ventaja de mejoría para la depresión y para retrasar el inicio de las discinesias. Aunque tienen numerosas desventajas al compararlos con la levodopa pues son menos efectivos, menos tolerados especialmente en la vejez y los efectos secundarios son más frecuentes e incluyen edema periférico, alucinaciones, náuseas y somnolencia diurna (7,53). En otros pacientes, la cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS) (54) puede ser una opción para aquellos pacientes con temblor intratable o para aquellos que presentan complicaciones motoras por la terapia con levodopa tales como las discinesias o las fluctuaciones motoras. La estimulación talámica en el núcleo ventral intermedio (Vim) es

recomendada para la reducción del temblor contralateral pero no tiene efectos benéficos en otros síntomas de la enfermedad. El núcleo subtalámico (STN) y el segmento interno del globo pálido (GPi) han demostrado buenos resultados en el tratamiento de la enfermedad avanzada especialmente por la mejoría en las fluctuaciones motoras y las discinesias. No obstante, es una decisión que debe tomarse teniendo en cuenta tanto los síntomas motores como no motores pues se han reportado efectos neuropsiquiátricos y comportamentales por este tipo de intervención específicamente en el STN (55).

1.2.2 EL ESPECTRO CLÍNICO Y LOS SUBTIPOS MOTORES

La heterogeneidad clínica en la EP también ha permitido caracterizar subtipos de pacientes tanto por síntomas motores como no motores que podrían generar diferencias en los perfiles de la enfermedad y la tasa de progresión (56). Hasta la actualidad, hay dos tipos de aproximaciones para definir los subtipos de la enfermedad: la primera clasificación puede ser empíricamente asignada basada en observaciones clínicas de cómo los signos y síntomas tienden a estar juntos o puede ser simplemente descriptiva de un grupo de expresiones de los síntomas cardinales de la enfermedad. Por otro lado, usando aproximaciones estadísticas, los subtipos han sido definidos usando técnicas de “direccionamiento de datos” sin una hipótesis *a priori* sobre qué signos o síntomas definen el subtipo o cuáles tienden a estar juntos (57).

El número de subtipos que se han identificado varían de 2 a 5 con base en edad de inicio y velocidad de progresión definida por el puntaje en la Escala unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) o, dividida por la duración de la enfermedad (58). Otras variables que definen esta subcategorización incluyen la dominancia del temblor o la inestabilidad postural y la rigidez, presencia de síntomas psicopatológicos, deterioro cognitivo y complicaciones motoras (59).

Los más usados empíricamente para definir el sistema de subtipificación se basan en las puntuaciones de la MDS-UPDRS que divide los pacientes entre predominio temblor (TD), predominio inestabilidad postural y alteración de la marcha (PIGD) y algunas veces un tercer grupo indeterminado (60). La asociación entre subtipos motores y síntomas no motores han sido descritas y se ha reconocido que el PIGD está asociado con mayor compromiso funcional y que los síntomas axiales tales como las alteraciones de la marcha, la inestabilidad postural y la cognición empeoran a la vez que la enfermedad progresa (61). Otros estudios han sugerido incluso la presencia de otros subtipos como el de inicio temprano con alteración motora leve y de inicio tardío con alteración motora de rápida progresión ambos con diferentes asociaciones con los síntomas no motores autonómicos, neuropsiquiátricos y con trastornos del sueño (62).

Otro tipo de subtipo que ha sido empíricamente definido ha sido propuesto para describir el tipo de alteración cognitiva en la enfermedad de Parkinson. El compromiso cognitivo ha sido definido de forma práctica como deterioro cognitivo leve (DCL-EP) y demencia (D-EP) de acuerdo si hay o no compromiso que afecte las actividades de la vida diaria. De forma complementaria, se ha establecido que el tipo de deterioro no es igual en todos los pacientes por lo cual el DCL-EP ha sido caracterizado como de un solo dominio cuando un dominio cognitivo está afectado y multidominio (63). De forma reciente, el DCL-EP de un solo dominio hace referencia a la alteración del dominio ejecutivo el cual no necesariamente se relaciona con el perfil amnésico lo cual se aparta de la división tradicional del deterioro cognitivo leve (DCL) entre amnésico y no amnésico que aplica para la población en general. Los déficits cognitivos también han sido divididos entre frontales y posteriores. Estos últimos han sido de mayor relevancia pues se ha descrito que los déficits que reflejan la disfunción cognitiva en zonas posteriores del cerebro tales como la fluidez verbal semántica y los déficits visuoespaciales suelen tener peor pronóstico en relación con el deterioro cognitivo (64).

Se han descrito en la literatura diferentes Intentos por establecer la etiología y la fisiología de los subtipos. Estudios con imágenes cerebrales con PET en grupos entre predominio temblor y sin predominio de temblor no encontraron diferencias entre la cuantificación de la pérdida del transportador de dopamina en el estriado lo cual es acorde con otros reportes que sugieren que la pérdida de dopamina en el estriado no está relacionada con el subtipo de predominio temblor y que este subtipo se relaciona con sistemas no nigro-estriatales en la manifestación clínica característica (65). En el subtipo PIGD estudios de atrofia cerebral han reportado diferencias con el subtipo de predominio temblor encontrando atrofia de la sustancia gris en áreas motoras, cognitivas, límbicas y áreas de asociación. Un mayor volumen de sustancia gris en el área motora suplementaria fue asociado con mayor conectividad entre el área premotora suplementaria y el putamen en pacientes con predominio PIGD (66). Asociaciones con estudios transversales entre subtipos y otros síntomas no motores pueden igualmente ser útiles para guiar a los profesionales sobre qué deben monitorear específicamente en los pacientes. Actualmente, el fenotipo PIGD ha sido más llamativo por la relación que representa con la esfera cognitiva y el riesgo de caídas (Odds ratio 3.317, intervalo de confianza 95%, 0.82-13.47) y no en el predominio TD (67).

Como se afirmó arriba, se ha establecido que el subtipo motor PIGD tiene mayor asociación con el deterioro cognitivo pues el perfil generalmente evidencia peores puntajes en las pruebas neuropsicológicas de memoria, funciones ejecutivas así como habilidades visuoespaciales, lenguaje y atención por lo cual, el subtipo PIGD tiene un alto riesgo de desarrollar demencia (68). Otros estudios han establecido que la heterogeneidad del fenotipo cognitivo del DCL-EP y los subtipos pueden ser distinguidos por el perfil motor. Específicamente, el fenotipo motor axial caracterizado por inestabilidad postural y alteración de la marcha (PIGD) ha sido relacionado con deterioro cognitivo en EP. Se ha propuesto que en este subtipo motor los déficits colinérgicos en el núcleo pedúnculo pontino y la neocorteza pueden subyacer a las alteraciones motoras así como las alteraciones en los

núcleos del prosencéfalo, las regiones temporales y frontales pueden estar asociadas con funciones como la atención, memoria y el funcionamiento ejecutivo (63).

Estudios en cognición global también han determinado que si bien las puntuaciones totales no difieren entre los subtipos TD y PIGD si se evidencian diferencias entre los dominios evaluados en las diferentes pruebas como por ejemplo en el test de Minimental (MMSE) y el test de MoCA en tareas visuoespaciales como la copia del cubo y el dibujo del reloj. Igualmente, en tareas de denominación, así como en tareas de lenguaje y resta consecutiva tienden a ser peores en el subtipo PIGD al compararlo con el TD. Este tipo de hallazgos son de mayor importancia cuando se tiene en cuenta que aproximadamente un tercio de los pacientes recién diagnosticados con EP cumplen los criterios para DCL-EP y después de 5 años, esta proporción es de aproximadamente del 50% de pacientes sin demencia (69). Se ha sugerido, además, que el incremento de caídas puede estar relacionado con un peor desempeño en tareas que evalúan las funciones del lóbulo frontal. En pacientes con EP cuyo perfil cognitivo se asocia con disfunción atencional y ejecutiva se ha reportado mayor variabilidad en la marcha y disminución en la velocidad cuando caminan y ejecutan tareas cognitivas de forma simultánea (70).

1.2.3 SÍNTOMAS NO MOTORES: COGNICIÓN

La EP es una condición clínica compleja que combina síntomas motores y no motores. Los estudios patológicos han establecido que es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por lesiones que afectan no solo el sistema nigroestriatal sino también los sistemas dopaminérgicos mesocorticales, los noradrenérgicos en el locus coeruleus, los núcleos serotoninérgicos dorsales de rafé y los núcleos basales de Meynert que son colinérgicos (2). Igualmente, se han descrito otros sistemas como los histaminérgicos, peptidérgicos y límbicos

relacionados con la función olfatoria. Este espectro de alteraciones explicaría porqué las manifestaciones clásicas de la enfermedad pueden verse precedidas por síntomas neuropsiquiátricos, disfunción autonómica, sensorial y trastorno de conducta de sueño REM (movimientos oculares rápidos) o la hipersomnia diurna. Sin embargo, una considerable proporción de estos síntomas no son aún reconocidos por los profesionales y tampoco son referidos por los pacientes por lo que permanecen silentes hasta cuando estos sean rigurosa y sistemáticamente investigados (6). La progresión de los síntomas no motores (SNM) incrementa con el curso de la enfermedad (años de enfermedad, estadios en la escala de Hoehn & Yahr o severidad del compromiso motor). No obstante, los SNM están presentes en las fases prodrómicas (4) y se constituyen en los principales problemas a largo plazo pues representan un componente central de la enfermedad. La patología de Lewy que subyace en el curso de la enfermedad supone diferentes fases de progresión y se ha planteado que ocurre a varios niveles, intracelular, entre células cercanas y sobre grandes distancias a través del cerebro. En la EP el curso temporal de la patología de Lewy en pacientes es consistente con el curso a largo plazo observado en las células nerviosas y la restringida pérdida neuronal que es potencialmente importante para la propagación de α -sinucleína a través de los circuitos intactos (71).

Dado que actualmente no hay criterios establecidos para identificar qué SNM podrían ser considerados marcadores prodrómicos de la enfermedad con 100% de certeza, se ha establecido que la probabilidad de padecer EP puede ser calculada por la adición de información diagnóstica expresada como una oportunidad (OR). La información diagnóstica por su parte, combina y estima datos del contexto como factores de riesgo ambiental y análisis genéticos y marcadores diagnósticos que tienen evidencia por estudios prospectivos para predecir una EP clínicamente establecida (44). Las principales manifestaciones no motoras de la EP incluyen disfunción autonómica, ansiedad y depresión, hiposmia, Trastorno de conducta de sueño REM (RBD) y deterioro cognitivo (72).

Se ha planteado que si bien los pacientes pueden tener una cognición normal al inicio de la enfermedad pueden desarrollar deterioro de sus funciones mentales en los 6 años siguientes. Igualmente, aquellos que tienen un deterioro leve migran rápidamente a estados demenciales en los 5 años posteriores. La prevalencia del deterioro cognitivo mínimo en pacientes con EP está en un rango de 20% a 50% y estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar demencia (73). Sin embargo, algunos pacientes no tienen compromiso cognitivo y la prevalencia de este subgrupo es de 40% a 75% (74). El perfil clínico de estos pacientes refleja un compromiso subcortical con un componente no amnésico que afecta las funciones ejecutivas, visuoespaciales y la atención y con mucha menor alteración en la memoria declarativa, el lenguaje y las Praxias (75). No obstante, este puede ser heterogéneo y algunos pacientes pueden exhibir un perfil cortical con significativa alteración en dominios mnésicos y de lenguaje.

1.2.4 EI DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (DCL-EP)

El concepto de deterioro cognitivo leve en pacientes con EP (DCL-EP) se ha consolidado como un punto de interés reciente debido a la progresión que se presenta hacia estados demenciales lo cual impacta de forma significativa la calidad de vida y la funcionalidad en estos pacientes. No obstante, no ha sido fácil establecer tanto la frecuencia y la prevalencia como el perfil clínico de estos pacientes debido a la diversidad de estudios (transversales, de cohorte, longitudinales) e instrumentos neuropsicológicos que se han implementado para dar cuenta de esto. Las alteraciones más frecuentes sugieren que hay perfiles heterogéneos que pueden ser amnésicos y no amnésicos o de un solo dominio. La disfunción ejecutiva, el déficit en habilidades visuoespaciales, la lentificación en la velocidad de procesamiento/respuesta y la dificultad en la recuperación de la información son los que más se han reportado (73). En comparación con otros síntomas no motores que se han asociado con la EP, el compromiso cognitivo está

en menor grado caracterizado a pesar de que existen numerosos estudios que establecen síntomas cognitivos en pacientes recién diagnosticados. En una reciente revisión de los cambios cognitivos en la fase prodrómica en EP, se analizaron diferentes estudios en asociación con mutación genética, trastorno de conducta de sueño REM, hiposmia y síntomas neuropsiquiátricos, así como biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, concluyendo que no es claro cuándo inicia el déficit cognitivo por lo tanto no es claro cuáles circuitos están involucrados de forma temprana. Igualmente, no se han reportado de forma adecuada los desempeños ajustados por edad, así como las puntuaciones normativas por edad lo cual complica la caracterización del perfil prodrómico.

De forma general, se ha establecido que los déficits más frecuentes implican: disfunción ejecutiva, dificultades en la memoria, reducción en los dominios de atención y funciones visuoespaciales, así como en la cognición global. Estos hallazgos indicarían que los problemas cognitivos podrían ocurrir en una buena parte de pacientes en fase prodrómica lo cual estaría en línea con la evidencia a favor de que sujetos recién diagnosticados o en estadios tempranos ya exhiben déficits en la cognición (76). Complementario a los resultados previos, se ha sugerido que entre un 20 a 25% de pacientes con EP que no presentan demencia podrían exhibir un patrón de alteración cortical caracterizado por déficit en tareas de memoria, así como dificultad en las tareas de denominación. Estudios de neuroimagen y de patología han establecido que circuitos fronto-subcorticales y corticales podrían estar implicados en el desarrollo de una demencia asociada a la enfermedad. En el perfil heterogéneo que caracteriza el deterioro cognitivo en estos pacientes se han descrito un decremento en circuitos fronto-esriatales dopaminérgicos al igual que un amplio decremento en redes corticales colinérgicas y una degeneración en el sistema límbico-paralímbico (77).

En una reciente revisión sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con EP se estableció que a largo plazo la progresión de la enfermedad puede generar un

cuadro demencial en más del 90% de los pacientes lo cual está estrechamente ligado al incremento en la expectativa de vida y por supuesto, a que en el futuro habrá más pacientes con demencia asociada a la enfermedad. Se han establecido los principales dominios cognitivos que subyacen a la presencia de un cuadro demencial (función ejecutiva, atención, memoria y habilidades visuoperceptuales) no obstante, esta compartimentalización es solo dada para entender la complejidad de la heterogeneidad clínica pues las redes neuronales interactúan y se superponen entre sí para finalmente conceptualizar una función cognitiva que se ve influenciada por acciones individuales distribuidas (78). Igualmente, la existencia de una “hipótesis dual” en cuanto al componente cognitivo ha planteado que el DCL-EP sería un perfil dopamino-dependiente estrechamente relacionado con el déficit ejecutivo y de memoria de trabajo mientras que el D-EP sería un estadio superordinal que implicaría la presencia de otros sistemas de neurotransmisión los cuales generan un cuadro de rápida progresión exhibiendo déficits en los movimientos aprendidos (apraxia), en el reconocimiento (agnosia) y en el lenguaje (afasia) en estos pacientes (Ver figura 1) (79).

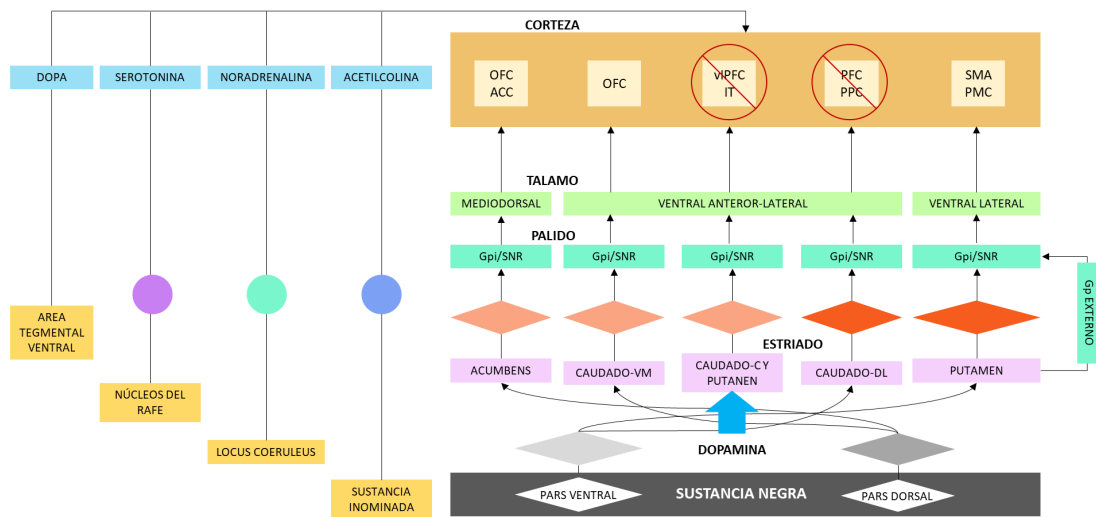


Figura 1. Diagrama esquemático del circuito cortico-estriatal y las posibles causas de los déficits cognitivos en la EP¹.

La disfunción ejecutiva es sin duda uno de los mayores déficits descritos en pacientes con EP inclusive en el momento del diagnóstico (74). Esta alteración afecta numerosas habilidades cognitivas incluyendo la resolución de problemas, la planeación y secuenciación, el mantenimiento y modificación de reglas, así como la manipulación en la memoria de trabajo y la inhibición de la respuesta. Tal como se ha descrito, la disfunción de redes fronto-estriatales que proyectan a las cortezas prefrontales están implicadas en la variedad de síntomas disejecutivos que exhiben

¹ Diagrama esquemático del circuito cortico-estriatal y las posibles causas de los déficits cognitivos en la EP. Se muestran los posibles efectos en la dopamina mesocortical (desde el área tegmental ventral); los núcleos de rafe serotoninérgicos (5HT); la proyección noradrenérgica para la corteza desde el locus coeruleus (LC) y el input colinérgico desde la sustancia innominada (SI). La degeneración o los cuerpos de Lewy podrían afectar el funcionamiento cortical en forma de depleción o sobreactivación de dopamina en los sistemas que modulan el funcionamiento cognitivo. Modelo de "hipótesis dual" modificado de Kehagia, Barker y Robbins (2012). OFC (corteza orbitofrontal), ACC (área cingulada anterior), vIPFC (corteza prefrontal ventrolateral), PPC (corteza parietal posterior), SMA (área motora suplementaria), PMC (corteza premotora). Gpi (globo pálido interno), SNR (sustancia negra reticulada).

los pacientes. Estas vías se consideran dopamino-dependientes y por esto pueden ser detectables en estadios tempranos de la enfermedad (79). Estudios por Neuroimagen funcional (fMRI) han descrito que las alteraciones en las tareas de memoria de trabajo así como en la capacidad de cambio frente a las tareas propuestas se correlacionan con una hipoactivación en las redes fronto-estriatales que conectan las cortezas dorsolateral y ventrolateral, el estriado y el tálamo (80).

1.2.5 EVALUACIÓN DE LA COGNICIÓN GLOBAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La definición operacional del concepto de DCL-EP ha estado a cargo del grupo de trabajo de la Sociedad de Movimientos Anormales (MDS) quienes definen una serie de niveles para establecer realmente un compromiso cognitivo basado en criterios clínicos, cognitivos y funcionales: el nivel I, basado en instrumentos de evaluación general que sean recomendados en pacientes con EP y el nivel II, donde la evaluación neuropsicológica es más exhaustiva y por lo tanto, con mayor confiabilidad pues exploraría dominios como atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, lenguaje, memoria y las funciones visuoespaciales (81). Numerosos instrumentos se han usado para definir de forma global el grado de deterioro: Minimal Test Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Scopa-Cog, Evaluación neuropsicométrica de la demencia en Parkinson (PANDA) y Evaluación cognitiva para EP (PD-CRS). No obstante, los puntos de corte para cada instrumento pueden variar no solamente por el tipo de dominios que evalúan sino también por las características de la población evaluada. La diversidad de instrumentos ha generado el uso de diferentes puntos de corte que finalmente van a impactar la estimación de la frecuencia del DCM en estos pacientes, así como la clasificación con los controles.

De forma adicional, tanto los síntomas motores como no motores pueden afectar el desempeño de los pacientes en las tareas cognitivas. El estado motor On y Off puede alterar los resultados en test del funcionamiento ejecutivo (82). La

depresión y ansiedad, apatía, psicosis, fatiga y problemas de sueño son frecuentes en pacientes con EP que tienen deterioro cognitivo o demencia. Así, cualquiera de estos síntomas puede interferir con la ejecución y la interpretación de los resultados en las pruebas neuropsicológicas de tal forma que podrían considerarse factores confusores tanto de la evaluación como de la clasificación del estado cognitivo (83).

El MoCA Test originalmente se creó para detectar deterioro cognitivo leve en la población general (84). Las características psicométricas refieren un alto nivel de confiabilidad y validez con una sensibilidad de 87% y una especificidad en un rango de 90% para deterioro cognitivo leve con un punto de corte <26 y una sensibilidad del 87% para la demencia tipo Alzheimer con una especificidad del 100% y un punto de corte <18 puntos (85). No obstante, en población colombiana, los puntos de corte planteados originalmente no son los mismos. En un trabajo reciente de evaluación de confiabilidad y validez del MoCA en un grupo de adultos mayores de 50 años en Bogotá con diferentes niveles educativos se estableció que el MoCA tiene moderada confiabilidad test-retest ($\text{Lin}=0.62$), buena consistencia interna ($\text{Alpha de Cronbach}=0.85$) y es capaz de discriminar entre grupos con diferentes niveles de deterioro cognitivo, demostrando adecuada sensibilidad y especificidad, lo que permite considerarlo como útil para el tamizaje de adultos mayores de 50 años (86). En esta medida, este estudio estableció que los sujetos con primaria y menos escolaridad tiene una media de 21 y 22 puntos, bachillerato completo o incompleto (23/24), y universitarios (24/25). Para demencia se encontró que el mismo punto de corte propuesto por Nasreddine et al (2005) también aplica para la población colombiana. (87).

Estudios en pacientes con EP han reportado el MoCA Test como una herramienta eficaz en la detección del deterioro cognitivo al obtener un coeficiente de correlación intraclass test-retest de 0.79 y un coeficiente de correlación interobservador de 0.81 lo cual lo sugiere que es un instrumento confiable y válido en este tipo de pacientes (88). Igualmente, al compararlo con otros instrumentos

como el MMSE se estableció que aproximadamente la mitad de pacientes con resultados normales en el MMSE tenían un deterioro cognitivo según el MoCA y el punto de corte. Estos resultados sugieren que el test de MoCA es más sensible que el MMSE para la detección del deterioro cognitivo en EP (89). Igualmente, se ha estudiado el MoCA y el MMSE como instrumentos de tamizaje en una cohorte de pacientes con EP a lo largo de 3 años encontrando que el MoCA es más sensible para detectar cambios tempranos en pacientes con EP por el contrario, el MMSE es más sensible para detectar la declinación en el tiempo de estos pacientes (90).

El uso del MoCA en el tamizaje de pacientes con EP ha reportado que con el punto de corte de $<26/30$ tenía un 90% de sensibilidad, 75% de especificidad y un valor predictivo negativo de 95% (91). En otro estudio se reportó un buen desempeño del instrumento en la detección de demencia en pacientes con EP (D-EP) al tener una aceptable sensibilidad (0.83), pero baja especificidad (0.53) usando un punto de corte de 26/27 en detector DCM-EP (92). Estudios de correlación también han usado el test de MoCA como instrumento de tamizaje cognitivo al compararlo frente al MMSE entre sujetos no dementes-con EP y DCL-EP con imagen por PET reportando que sujetos con rangos normales en el MMSE y resultados anormales en las pruebas ejecutivas del MoCA tienen evidencia de denervación dopaminérgica en el núcleo caudado por lo que recomiendan la evaluación con el MoCA para detectar este tipo de perfil disejecutivo (93).

En otros estudios comparativos, se ha analizado la predicción de deterioro cognitivo entre las subpruebas de copia del cubo, en el MoCA y los pentágonos del MMSE. Se ha reportado que la disfunción en el dominio visuoespacial en estadios tempranos de la enfermedad predice una tasa más acentuada de deterioro cognitivo. En este caso, se considera que la copia del cubo implica tener en cuenta las 12 líneas separadas como un cubo 3D y requiere la supresión visual la cual se ve alterada en sujetos con EP con dificultades atencionales y de flexibilidad perceptual. Las dificultades visuales y atencionales se han relacionado con

deficiencia secundaria de acetilcolina debido a la infiltración de los cuerpos de Lewy en los núcleos del tallo cerebral lo que podría explicar la progresiva dificultad de la copia del cubo (94).

Por otro lado, pruebas como el TMT A y B se han usado como parte de un compuesto funcional de la función ejecutiva además de la velocidad visuomotora. Se ha establecido que la disfunción visual (perceptual y cognitiva) puede contribuir a la discapacidad y la dificultad en el desempeño de las tareas cognitivas así como en la locomoción la cual requiere de forma importante del componente visual (95). Los test de fluidez verbal se han considerado útiles en el tamizaje de pacientes con EP, sin embargo, la mayoría de éstos solo interpretan el puntaje total de los test como una medida cognitiva sin considerar la demanda motora que éstos podrían tener pues algunos pacientes podrían tener edades avanzadas y, por lo tanto, presentar problemas para la producción del lenguaje por debilidad muscular, resistencia y coordinación, que se afectan en ocasiones, por la EP. Las tareas de fluidez verbal podrían ser consideradas como tareas cognitivo-motoras que requieren la coordinación fono-articulatoria, la inhibición de respuestas y el procesamiento fonológico (96).

Los hallazgos en relación con el TMT B y pruebas como la fluidez verbal son indicadoras del componente atencional que funciona bajo el dominio ejecutivo. En estos pacientes la disfunción ejecutiva se ha atribuido al compromiso en el circuito frontoestriatal que incluye la corteza prefrontal dorsolateral debido a la disfunción dopaminérgica. Los pacientes que exhiben mayor parkinsonismo han mostrado más alteración en el dominio atencional. La alteración en la atención visual en la EP puede involucrar mecanismos dopaminérgicos y colinérgicos tanto corticales como subcorticales que se ven en pacientes con el subtipo PIGD el cual se ha descrito con mayor compromiso de la marcha y con mayor tendencia al deterioro funcional (97). Así, subpruebas como la fluidez verbal fonológica de forma individual, ha demostrado ser un test de tamizaje rápido para detectar déficits

cognitivos en pacientes con enfermedades neurológicas (98) especialmente en pacientes en estadios tempranos de EP. La tarea de fluidez fonológica implica a los participantes evocar una lista de palabras usando una regla específica, lo cual no es natural para la forma en la cual organiza la información el cerebro. Este tipo de tareas se asocian con el funcionamiento ejecutivo y se ha reportado que al establecer un punto de corte de 14 palabras se obtuvo una sensibilidad de 73.3% y una especificidad de 76.4% en la detección de déficits ejecutivos en pacientes con EP (99).

Clasificaciones al interior de DCL-EP han sido propuestas si los pacientes exhiben alteraciones en diferentes dominios cognitivos pues se asume que tiene un substrato neurobiológico y un curso diferente. Los criterios recomendados para tal clasificación basada en los diferentes dominios afectados sugiere tener una mayor confiabilidad en los resultados de la valoración neuropsicológica (nivel II) más que basarse en los criterios actuales de amnésico y no amnésico (81). Igualmente, pueden hallarse pacientes sin compromiso funcional que deben ser valorados de forma más exhaustiva mediante entrevistas sobre las actividades de la vida diaria (AVD), el manejo de medicamentos y el dinero así como su desempeño funcional (100).

Una pregunta que surge es, si los resultados en subpruebas individuales podrían considerarse predictores de la progresión del DCL al desarrollo de una demencia. Estudios longitudinales en DCL-EP han planteado que DCL fue predictor por fallas en funciones relacionadas con lenguaje (tarea semántica del CAMCOG), habilidades constructivas y visuoespaciales (copia y dibujo) y memoria declarativa (101). Factores que podrían contribuir a esta progresión también se relacionan con la edad avanzada, la severidad de los síntomas motores, así como la presencia de síntomas motores relacionados con el subtipo rígido-aquinético (PIGD), la presencia de alucinaciones visuales y los déficits cognitivos asociados al perfil cortical-posterior. De tal forma que las alteraciones de la atención y el dominio ejecutivo, que se relacionan con los déficits fronto-estriatales, podrían ser

considerados un perfil más estable (79). Por el contrario, otros estudios han encontrado que la progresión a una demencia también se asociaría con un pobre desempeño en tareas ejecutivas como la fluidez verbal así como otras pruebas asociadas con flexibilidad mental, inhibición y formación de conceptos (TMT B, Wisconsin Card Sorting Test, Stroop test) (102). Sin embargo, no todos los pacientes con EP progresan finalmente a un estado demencial. Aarsland et al (2017). reportó que el 15% de pacientes permanecen intactos durante todo el proceso de la enfermedad (103,104). La importancia de la detección de variables individuales, así como de biomarcadores para la heterogeneidad de la progresión a demencia se convierte entonces en una información útil para aportar en la clarificación de los mecanismos patofisiológicos del deterioro cognitivo en pacientes con EP (105).

1.2.6 SINTOMAS MOTORES: MARCHA

La neurofisiología de la marcha es un proceso complejo que involucra en términos estructurales niveles subcorticales y corticales y en términos funcionales aspectos ejecutivos, de atención y planeación. Los movimientos voluntarios siempre se acompañan del control postural el cual acopla los planes y programas que se relacionan con la tarea con los ajustes de los movimientos y la postura. En esta medida, el carácter voluntario incluye movimientos precisos de partes específicas del cuerpo, así como ajustes de anticipación en función de la meta a alcanzar. Para la ejecución de los movimientos y la predicción de los programas posturales se usan la corteza cerebral, los núcleos de la base, el cerebelo y el tallo cerebral mediante sistemas descendentes que actúan en la médula espinal (106). Las señales de los núcleos de la base y el cerebelo controlan la excitabilidad de las neuronas en la corteza cerebral y el tallo cerebral por proyecciones ascendentes y descendentes. Todo lo anterior contribuye a la planeación, programación e iniciación de la marcha y, por último, se modula el ritmo y el tono muscular durante la locomoción. Se ha descrito que el bucle que forman los núcleos de la base, el cerebelo y la corteza motora puede contribuir al propósito de la constante recalibración del patrón de

marcha para navegar en diferentes terrenos y entornos (107). La organización jerárquica de la marcha puede ser también descrita en varios niveles basándose en la clasificación de Hughlings Jackson (108). Los niveles más bajos se relacionarían con las células de los cuernos anteriores y el sistema visual, vestibular y propioceptivo los cuales estarían implicados en la producción de la fuerza requerida para el balance y la locomoción, así como la información sensorial estaría asociada con la orientación en el espacio en relación con la superficie de soporte. El nivel medio modularía y refinaría las fuerzas para permanecer de pie, el balance y la locomoción. Finalmente, el nivel superior interpretaría e integraría la entrada sensorial para seleccionar y organizar los programas motores apropiados para la acción deseada (109).

En el contexto del envejecimiento numerosos problemas fisiológicos afectan el cerebro. En el caso del deterioro cognitivo y el compromiso motor, se ha considerado que son los más importantes dado que tienen un alto impacto en la calidad de vida por lo que actualmente hay evidencia a favor de estrategias de neuroprotección como la dieta y el ejercicio, especialmente en enfermedades neurológicas (110). En años recientes, ha incrementado la evidencia empírica que sugiere que el proceso de envejecimiento podría ser retrasado y por ende, incrementar la expectativa de vida acompañada de mejoras en los hábitos de vida saludable (111). En edades avanzadas se sobreviene un declive en el funcionamiento y control sensoriomotor. Las causas de estos déficits pueden ser multifactoriales e involucran el sistema nervioso central, los receptores sensoriales, los músculos y los nervios periféricos (112). Las caídas son un problema frecuente en la población adulta mayor y se ha determinado que muchas de éstas ocurren en el contexto de la deambulación. Los adultos mayores presentan menos estabilidad dinámica durante la marcha tanto por el deterioro en la sensibilidad del cuerpo así como con el movimiento del tronco ante las pequeñas perturbaciones que pueden presentarse en la marcha (113). Este deterioro en el control motor fino, la marcha y el balance afecta la habilidad de los adultos mayores para ejecutar de forma

independiente las actividades de la vida diaria lo cual afecta su autonomía y funcionalidad. También se ha planteado que variables como la velocidad se consideran el aspecto más sensible para medir en población adulta y podría ser considerado como una expresión común y final del declive que puede presentarse con el envejecimiento aún cuando no se evidencian alteraciones clínicamente significativas o quejas subjetivas en relación con la deambulaci3n y la marcha. Mientras que la velocidad podr3a ser considerada 3til en el tamizaje cl3nico otros estudios indican que tambi3n es importante establecer c3mo los par3metros de la marcha estar3an implicados en el envejecimiento pues se ha reportado que podr3an predecir el riesgo de ca3das y la p3rdida en la movilidad afectando la calidad de vida (114).

En esta misma l3nea, otros estudios han establecido que la disminuci3n en la marcha puede predecir un deterioro cognitivo m3nimo, as3 como demencial sugiriendo que estos cambios motores pueden aparecer mucho m3s temprano que los d3ficits cognitivos (23). La lentificaci3n en la marcha puede estar asociada a diferentes factores entre los que se incluyen algunos de riesgo como la hipertensi3n arterial (HTA), as3 como los cambios en la integridad cerebral relacionados con la edad. Estudios por resonancia magn3tica en sujetos sin enfermedad neurol3gica, han reportado disminuci3n del volumen en regiones motoras, la corteza prefrontal, los n3cleos basales y el l3bulo temporal medial. Entre las estructuras descritas, la disminuci3n en el hipocampo derecho, relacionado con funciones de integraci3n sensoriomotora, as3 como de memoria espacial, est3 fuertemente vinculado con perfiles de deterioro cognitivo, as3 como de demencia. La importancia de estos hallazgos radica en el reconocimiento de factores predictores de f3cil acceso a los cl3nicos que puedan detectar tempranamente el deterioro cognitivo as3 como la demencia lo que a su vez posibilitar3 la creaci3n de mejores estrategias de planeaci3n, prevenci3n y opciones de tratamiento (115).

Tal como se ha descrito la marcha es multidimensional a la vez que es un complejo acto que se convierte en un desafío con la edad pues requiere de mecanismos de automaticidad y control cognitivo para mantener la ejecución bajo condiciones complejas y para mitigar los efectos de la edad y la patología. Se ha propuesto un modelo que consta de 5 dominios: paso, ritmo, asimetría, variabilidad y control postural para evaluar la marcha en adultos mayores (Figura 2). Debido a esto no puede ser capturada en una sola característica dado que hay diferentes mecanismos neurales involucrados en cada uno de los dominios propuestos. Con todo esto, la velocidad ha sido la más utilizada para evaluar, discriminar y predecir medidas a través del curso de la vida puesto que posee unas fuertes propiedades clinimétricas (116).



Figura 2. Modelo de la marcha propuesto por Lord et al. (2013)

Dentro de estos dominios, el paso, la variabilidad y el control postural fueron más sensibles cuando la edad fue usada como criterio para discriminar el patrón de marcha. Esto podría estar relacionado con el control cognitivo y el impacto del compromiso ejecutivo más que el ritmo el cual está asociado con circuitos del tallo cerebral y la médula espinal (117).

Múltiples factores contribuyen a mantener la dinámica de la marcha, de estos, el balance se considera una característica fundamental para lograr la deambulaci3n. Se puede definir el balance como la capacidad de controlar el centro de masa corporal sobre una superficie con el objetivo de mantener el equilibrio y la orientaci3n (12). Este proceso implica la integraci3n de informaci3n proveniente del sistema nervioso, del sistema sensitivo y del sistema osteomuscular que permiten la estabilizaci3n de la masa corporal durante las actividades de la vida diaria (118). La alteraci3n del balance en adultos mayores es uno de los sntomas m3s referidos en la consulta y cuando esta se suma a las alteraciones de la marcha se consideran predictores de caídas (119). Se ha estimado que entre el 20% y el 33% de los adultos mayores de 65 aros experimentan problemas de balance adem3s que en adultos mayores de 60 aros existe un 30% de probabilidad para caerse por lo menos en el primer aro increment3ndose al pasar los 75 aros (120). Por su parte, pacientes con EP exhiben alteraciones de la marcha y el balance generando mayor discapacidad en la medida que impactan la confianza y la auto-percepci3n del funcionamiento motor. Esta disminuci3n en la capacidad para la deambulaci3n as3 como la inestabilidad postural han sido identificados como predictores del “miedo a caer” y de la reducci3n en la movilidad lo que afecta negativamente la autonom3a funcional (121).

Otro factor importante a tener en cuenta en la marcha es la percepci3n de los est3mulos externos para realizar ajustes que le permiten al sujeto adaptarse al entorno. Por lo tanto, la integraci3n de la v3a visual para lograr este objetivo resulta fundamental pues las anormalidades oculomotoras que han sido recientemente

reportadas, establecen que hasta el 75% de todos los pacientes con EP (122) presentan alteración en las vías inhibitorias entre la sustancia negra reticulada y los colículos superiores cuya función es modificar directamente la respuesta de “sacadas” visuales (123). La degeneración de las neuronas dopaminérgicas afecta la regulación de este sistema lo que acaba alterando el movimiento de seguimiento lento de los ojos (SPEM) y la capacidad de conexión y respuesta al entorno en lo que se ha denominado “red de modo predeterminado” (DMN) que le permite al sujeto soportar un monitoreo exploratorio del ambiente externo cuando la atención se enfoca en otra tarea de carácter cognitivo consciente (124).

Diferentes estudios transversales han reportado un patrón de marcha simétrico en pacientes en estadios tempranos, sin diferencias entre la extremidad derecha e izquierda en relación con sujetos control, aunque con mayor tiempo en la fase de balanceo. No obstante, en estos estadios puede presentarse un compromiso subclínico caracterizado por alteración postural dinámica (13) que se considera de mayor riesgo para las caídas y que ha sido identificado como el mayor predictor de la velocidad de la marcha (14). Por otro lado, estudios longitudinales en pacientes recién diagnosticados han encontrado que la disminución en la velocidad de la marcha (común en estos pacientes donde la bradicinesia es un síntoma cardinal), la disminución en la fase de soporte, así como el estadio de la enfermedad (H&Y III) pueden ser factores determinantes en el riesgo de caída (125). Otros estudios se han enfocado en las características de cada participante y en el promedio de pasos ignorando las fluctuaciones paso tras paso entre sujetos. Sin embargo, desde hace dos décadas se ha demostrado que la magnitud de las fluctuaciones paso tras paso y los cambios sobre el tiempo durante la marcha (dinámica de la marcha) pueden ser útiles para comprender el control motor, en la cuantificación de las alteraciones patológicas y relacionadas con la edad en el sistema de locomoción y en un aumento de la objetividad en la medición de la movilidad y el estado funcional. Además, las alteraciones dinámicas de la marcha

pueden ser muy útiles en evaluar la severidad de la enfermedad, la respuesta al tratamiento así como el impacto de intervenciones terapéuticas (126).

1.2.7 SÍNTOMAS MOTORES: MARCHA Y BALANCEO DE BRAZOS

Actualmente la búsqueda de biomarcadores y síntomas clínicos tempranos en las enfermedades neurodegenerativas han impulsado el desarrollo de numerosos estudios debido a que esto permitiría un manejo orientado a la modificación/lentificación de la progresión de la enfermedad (127) (Figura 3). La posibilidad de hacer un tamizaje para la enfermedad antes de que esta comience o se convierta en sintomática está emergiendo como una aproximación estándar a través de las ciencias de la salud. La identificación de individuos en riesgo o en las etapas tempranas de la EP podría ser un camino más prometedor en cuanto a ensayos clínicos de tratamientos farmacológicos para prevenir o retrasar la progresión de la manifestación clínica de la enfermedad la cual se ha establecido que aparece cuando hay aproximadamente 50% de neuronas dopaminérgicas que se han perdido en la sustancia nigra compacta generando así los síntomas clásicos como el temblor, la rigidez, la bradicinesia y los problemas de postura y equilibrio (128).

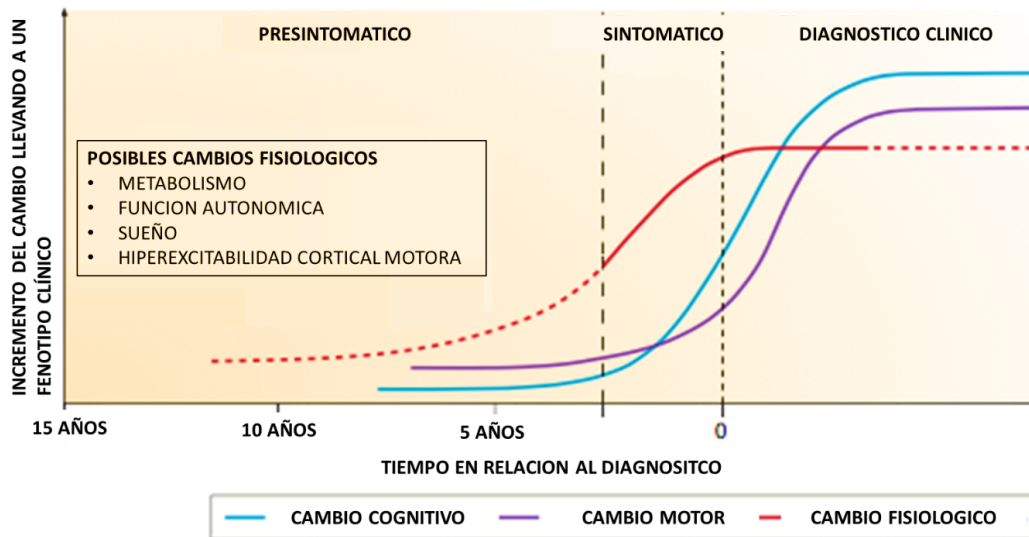


Figura 3. Curso cronológico del desarrollo de los cambios fisiológicos en relación con los cambios cognitivos y motores en los síndromes neurodegenerativos. Modificado de Ahmed et al. (2018)

La clasificación del Parkinson pre-motor puede ser dividida en fases basadas en la manifestación de marcadores de riesgo, así como clínicos y fisiológicos de la enfermedad. Estas fases serían: 1. Prediagnóstico, 2. Premotora, 3. Preclínica y 4. Prefisiológica (129). La comprensión del orden de inicio de síntomas clínicos, así como signos fisiológicos observables podría guiar las estrategias de tamizaje para la fase premotora. En este orden de ideas, otros estudios han establecido el concepto de déficits dopaminérgicos que están presentes previamente al inicio de los síntomas motores cardinales de la enfermedad. Una prueba simple podría ser la idea de que los déficits estriatales bilaterales pueden ser demostrados por los signos clínicos unilaterales de la EP (130,131). Estudios en estadios tempranos de la enfermedad han observado anomalías en el patrón de marcha que pueden ser sutiles y no generar impacto en la deambulación. La coordinación entre los miembros superiores e inferiores en la marcha se ha considerado entonces como un factor importante a tener en cuenta.

La coordinación de los miembros superiores e inferiores de la marcha es un

fenómeno complejo que aún no se ha logrado dilucidar por completo e involucra circuitos que están en proceso de comprensión. Numerosos estudios han intentado definir la función del balanceo de los brazos durante la marcha: algunos autores plantean que su objetivo es minimizar el momento angular del cuerpo alrededor del eje vertical (132) mientras que otros han considerado que el balanceo de los brazos presenta dos objetivos esenciales: uno, se relacionaría con la recuperación del patrón de marcha posterior a una perturbación lo cual estaría estrechamente vinculado con la estabilidad del mismo y dos, tendría que ver con la optimización del consumo de energía siendo necesario pensar en el control del movimiento de los brazos durante la marcha. Antes se pensaba que el movimiento de los brazos era solamente pasivo (como un péndulo por la inercia) y no implicaba contracción muscular (39), sin embargo, Braune y Fischer al analizar la marcha plantearon que este movimiento si debía presentar alguna actividad muscular (133). Mucho tiempo después, Ballesteros et al. lograron demostrar con electromiografía de superficie que sí existe un componente activo muscular implicado (134) lo que implica un control ejercido por estructuras neurales superiores. Otro estudio demostró que la amplitud del balanceo de los brazos en definitiva en parte está mediado por una actividad muscular, ya que al reducirla, la amplitud del balanceo de los brazos disminuye notablemente al solo depender del componente pasivo (132). La activación de los músculos de los brazos podría venir de la interconexión entre la médula espinal y el generador central de patrones (CPG) que genera un patrón de locomoción (135). Esta idea del patrón generador como responsable del movimiento de los brazos durante la locomoción haría pensar en la organización jerárquica de la marcha propuesta por Jackson (59). Todo lo anterior pone en evidencia que el balanceo de brazos sí depende en parte del SNC y puede medirse por ejemplo en EP para observar alteraciones que se correlacionen con la presencia o no de la enfermedad.

El grado de asimetría en los movimientos de los brazos durante la marcha es fisiológico y se han descrito diferencias significativas entre la izquierda y la derecha

en la amplitud del balanceo incluso en sujetos sanos. No obstante, en condiciones patológicas como la EP, la asimetría está aún más incrementada lo cual hace pensar en un proceso anormal de control motor (17). Se ha sugerido que en estadios tempranos de la EP, donde los pacientes presentan un claro inicio asimétrico de los síntomas, se puede presentar una disminución del balanceo del lado más afectado o incluso puede afectar diferencialmente los miembros superiores e inferiores (136–138). Esta asimetría se ha relacionado con el inicio del proceso de pérdida neuronal así como el asimétrico proceso de denervación dopaminérgica. Contrario a lo que sucede en otras patologías que presentan esta misma disminución, no se ha descrito que los pacientes con EP puedan compensar esta disminución con el incremento del balanceo de los brazos en el lado menos afectado. Es así que la asimetría en el balanceo de los brazos puede constituir una oportunidad para el diagnóstico temprano de la EP, incluso en la “etapa pre diagnóstica” (16,18,19).

Actualmente, existen cada vez más estudios que intentan evaluar la asimetría del balanceo de los brazos en EP (138–141). Estos estudios han demostrado que existe asimetría de la amplitud de balanceo de los brazos durante la marcha en pacientes con EP y que comparado a controles sanos fue estadísticamente significativo. Por otro lado, Mirelman et al. realizaron un estudio con pacientes tanto con EP portadores de la mutación G20195 así como individuos sin enfermedad manifiesta de EP pero portadores de esta mutación, y compararon el balanceo de los brazos frente a controles sanos no portadores, encontrando que para los dos primeros grupos existía mayor asimetría en el balanceo de los brazos (16). Esto pone en evidencia la posible utilidad del análisis de la marcha enfocándose en los miembros superiores para un diagnóstico precoz de la EP antes del desarrollo de los síntomas motores cardinales.

1.2.8 ALTERACIONES DE LA MARCHA Y SU EVALUACIÓN

El examen clínico de la marcha generalmente se hace por medio de observación clínica y suele cualificar la variable velocidad como un indicador de compromiso. En la marcha normal el cuerpo permanece erecto, la cabeza recta y

los brazos cuelgan a los lados mientras se balancean y alternan con el pie contrario. Las fases en un sujeto sano son: ciclo de la marcha del talón en el suelo, fase de apoyo, fase de balanceo, fase de doble apoyo. Durante los periodos del doble apoyo se realiza la transmisión del peso de una pierna a la otra lo que es importante pues a medida que aumenta la velocidad en la marcha se disminuye el tiempo de doble apoyo. El soporte del cuerpo antigravitatorio, el paso y el mantenimiento del equilibrio son también requisitos para la adecuada deambulaci3n. Una ilustraci3n de las fases de la marcha se describe en la Figura 4.

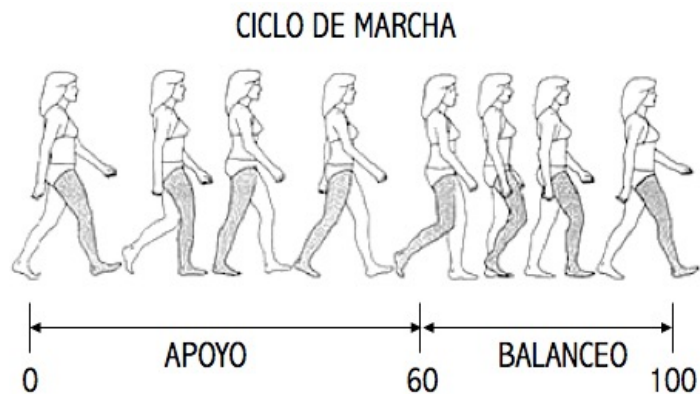


Figura 4. Fases de la marcha con su respectivo porcentaje de tiempo en cada una de ellas

- Primera fase de apoyo o soporte: cuando los dos pies est1n en contacto con el suelo. Uno est1 iniciando el contacto con el tal3n mientras que el otro est1 pr3ximo a la fase de despegue.
- Fase de balanceo: el pie que en el tiempo anterior se preparaba para despegar ahora despegar del suelo e inicia el periodo de oscilaci3n. El peso del cuerpo recae en la otra extremidad.
- Segunda fase de apoyo o soporte: es sim3trico al primer doble apoyo, pero el pie que antes despegaba es el que ahora contacta con el tal3n finalizando su periodo de oscilaci3n. El otro pie se encuentra prepar1ndose para despegar.

- Fase de balanceo: es simétrico al segundo tiempo, pero con los pies cambiados pues el que antes estaba en periodo de oscilación ahora se encuentra en periodo de apoyo y viceversa.

En todo el espectro clínico que define a la EP, esta se ha definido como una enfermedad motora que afecta progresivamente la capacidad de deambular de forma autónoma generando mayor discapacidad y pérdida de independencia (7). Se ha reportado que es más común en personas mayores de 60 años lo que ha incrementado el interés por identificar marcadores clínicos que puedan describir el patrón de marcha para así detectar tempranamente los riesgos de caídas y de dependencia en las actividades diarias. Se ha establecido que el inicio de las alteraciones en la marcha es un punto crítico en la EP y generalmente, esto ocurre en la transición clínica del estadio II al III en la escala clínica de Hoehn & Yahr lo cual está asociado a un alto impacto funcional (142).

Las alteraciones de la marcha constituyen uno de los puntos clave en el diagnóstico de pacientes con EP aún en etapas tempranas de la enfermedad. Sin embargo, la evaluación de la marcha puede ser no concluyente pues la lentificación y los pasos cortos son inespecíficos y pueden estar relacionados con la edad, trastornos depresivos y otras condiciones. Pacientes con EP pueden realizar tareas sencillas como caminar por una línea aunque experimenten considerable dificultad cuando están caminando o haciendo el giro para retornar, cuando ejecutan tareas cognitivas, cruzar obstáculos o cuando intentan caminar bajo un ambiente complejo (casa, centros comerciales) (143). El tratamiento farmacológico también puede ser una variable que afecta la marcha en EP. La variabilidad en la marcha específicamente la longitud de paso, la velocidad, el tiempo de balanceo y la variabilidad en el tiempo de los pasos mejoran tras la administración de Levodopa mientras que el tiempo de doble soporte no cambia tras la administración (144). El uso de instrumentos para cuantificar los efectos de la medicación también ha sido estudiado y en ese sentido, se han realizado mediciones en pacientes con Levodopa

en estado “On” y “Off” mediante la aplicación del índice dinámico de la marcha (GDI) encontrándose que hay una mejoría significativa entre las puntuaciones indicando que es un instrumento que es sensible para definir el compromiso en pacientes con EP así como también cuantificar los efectos del tratamiento con Levodopa en la enfermedad (145).

Una evaluación variando el ritmo, la velocidad, manipulando el entorno y ejecutando tareas duales puede ser útil para alteraciones específicas de la marcha (146). La ejecución de tareas duales es también una forma usual para evaluar la marcha en estos pacientes pues en estudios comparativos con controles se ha podido establecer que si bien ellos presentan reducción en la ejecución relacionada con la edad esto probablemente se explicaría por la reducida capacidad de mantener simultáneamente ambas informaciones (por ejemplo, buscar las llaves mientras se camina) además de la alteración en la estabilidad postural que se presenta en esta condición (147). Estudios de ejecución de tareas duales entre pacientes con EP y sujetos control han reportado que la regulación de la variabilidad de la marcha y la ritmicidad es un proceso automático que no demanda atención en sujetos sanos. Estudios en tareas duales aplicando el GDI han demostrado cambios en el patrón de marcha (148). Esta habilidad se convierte en una demanda atencional y se ve afectada en los pacientes cuando ejecutan tareas secundarias lo cual se relacionaría con la disfunción ejecutiva en pacientes con EP que puede exacerbar los efectos de las tareas duales en la marcha y el riesgo de caída (70).

No obstante, los estudios que usan paradigmas de tareas duales han reportado hallazgos inconsistentes debido a la metodología usada en diversas tareas simultáneas, así como diferentes análisis para calcular la interferencia de la tarea dual. Por otro lado, la evaluación bajo situaciones de tareas simples ha demostrado reflejar la habilidad del sistema cognitivo del control de la locomoción, así como también para compensar el déficit motor y cognitivo como una consecuencia del envejecimiento y la patología (147). Se ha establecido cómo los

pacientes presentan alteración en la regulación de la longitud del paso en la hipocinesia que caracteriza su marcha. Además, se ha observado cómo pueden generar mecanismos de compensación tales como el incremento relativo de la cadencia por la dificultad en la regulación de los pasos. Estos hallazgos podrían estar en relación con la función de los núcleos de la base en la generación de señales internas para el mantenimiento de la secuencialidad de la marcha (149). Otro estudios relacionan el incremento de la variabilidad de la marcha cuando los pacientes con EP caminan pues se ha reportado que la duración de la enfermedad permanece significativamente asociada con la variabilidad de la marcha (150).

La pérdida del ritmo y la inestabilidad pueden ser secundarias a la variabilidad entre los pasos durante la marcha lo cual predispondría a las caídas en estos pacientes (151). Esta variabilidad y la incapacidad para regular la marcha, paso tras paso, ha sido reportada en otros estudios con diferentes poblaciones mostrando ser predictora de caídas. Igualmente, la fluctuación de la duración del ciclo de la marcha así como la fuerza, el balance, la velocidad, la funcionalidad y el estado mental podrían estar relacionadas con la variabilidad entre pasos incluso a pesar de que no son medidas predictoras de caídas (152). Resultados en este sentido han logrado demostrar que los pacientes con EP tienen un incremento en la variabilidad entre pasos y que la capacidad para regularla está relacionada con el sistema de control motor que está afectado en pacientes con historia de caídas. Adicionalmente, se encontró que el temblor, la rigidez o la bradicinesia en el estado “Off” no se relacionaban con la variabilidad entre pasos (151).

En estadios avanzados de la enfermedad las alteraciones de la marcha se hacen más complejas pues aparecen los episodios de bloqueo (congelamiento de la marcha), la festinación y un desequilibrio que se convierten en los principales determinantes de la discapacidad, la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad (146). A pesar del tratamiento farmacológico o de la intervención quirúrgica en estos pacientes, los problemas de la marcha continúan siendo unos

de los principales síntomas a manejar pues el carácter progresivo de la enfermedad va deteriorando la movilidad (153).

Entre los instrumentos más usados para cuantificar, caracterizar y monitorear la progresión de la enfermedad así como también, la respuesta al tratamiento se encuentra el Timed Up and Go (TUG) el cual puede ser útil en la caracterización de la movilidad y la calidad de vida (154), la progresión de los síntomas motores y el compromiso cognitivo en pacientes con α -Sinucleína (155), en personas sanas para evaluar el riesgo de caídas en intervenciones con Tai Chi (156), en la diferenciación entre pacientes y controles en evaluación de la marcha y el balance (157), en pacientes con EP para evaluar la movilidad funcional como respuesta a intervenciones no farmacológicas (158) incluso, en la estimación del riesgo de caída y el compromiso de la marcha en pacientes con EP portadores de la mutación G2019S – LRRK2 (159). No obstante, existen también otras medidas para cuantificar el riesgo de caída que se han desarrollado para evaluar de forma diferencial el control postural y las habilidades ambulatorias en pacientes con EP.

Dada la naturaleza paroxística de los episodios de congelamiento, estos no suelen aparecer en el contexto de la consulta clínica, sin embargo, en los estados “Off” se incrementa la probabilidad de observar estos episodios. Comúnmente la forma de evaluar este síntomas es predominantemente subjetivo mediante cuestionarios de auto-reporte como el cuestionario de congelamiento de la marcha (FOGQ) (160) y más recientemente, la nueva versión (NFOGQ) (161). Además, la escala UPDRS (47) en el ítem 14 de la parte III tiene una graduación del síntoma, aunque también sea un instrumento subjetivo pues depende de la respuesta del paciente y/o el cuidador. Los episodios de congelamiento de la marcha pueden evidenciarse en la incapacidad para iniciar la marcha, en la ausencia de movimiento mientras caminan hacia delante o episodios de variación entre pasos de milímetros por un par de pasos de centímetros de longitud. Este bloqueo transitorio puede estar asociado también con los giros y la evitación de obstáculos. El congelamiento de la

marcha representa una causa común de caídas en pacientes con EP y uno de los síntomas más severos que afectan la calidad de vida (162,163). Estos tipos de medición si bien pueden ser considerados útiles, se ha reportado que la mayor confiabilidad se obtiene con el monitoreo basado en acelerómetros en la parte baja del cuerpo de manera que la identificación de cada episodio es autónoma (162).

Por su parte, el índice dinámico de la marcha (GDI) es una de las herramientas frecuentemente usada para cuantificar las habilidades del balance dinámico, así como la capacidad para modificar la marcha en respuesta a tareas cambiantes. La evaluación consta de 8 ítems: marcha a velocidad normal, con cambios de velocidad, con giro de la cabeza vertical y horizontal, con paso de obstáculo, con parada repentina y giro de 180° grados, con obstáculos que deben rodearse y finalmente, subir y bajar escaleras. Se han reportado las propiedades clinimétricas del Índice dinámico de la marcha (GDI) en pacientes con EP sugiriendo ser un instrumento útil en la caracterización de la movilidad (24,164)(130).

1.2.9 SÍNTOMAS MOTORES Y NO MOTORES: La relación entre marcha y cognición

Con el incremento en la población de adultos mayores la identificación de factores modificables que pueda contribuir a un sano envejecimiento es una prioridad de salud pública. Cada vez hay mayor evidencia de que es necesario mantener una adecuada actividad física en la edad adulta pero desafortunadamente esto aún es incipiente a pesar de que la discapacidad motora se hace más frecuente en este tipo de población. La pérdida de la independencia funcional puede ser considerada una cascada de otros factores asociados como el aislamiento social, la pobre calidad de vida y las continuas hospitalizaciones. Adicionalmente, se ha establecido que la pérdida de movilidad podría estar asociada a mayor deterioro cognitivo lo cual ha hecho que la relación entre movilidad y cognición sea el punto central de la evaluación así como de la propuesta de diferentes estrategias de manejo que estimulen ambos dominios (165). La movilidad es definida entonces

como la habilidad para caminar, mantener el balance dinámico y estático así como realizar las transferencias motoras como levantarse de una silla. Estos tres aspectos son críticos para lograr una movilidad funcional pero es importante aclarar que no todos están asociados de la misma forma con la cognición. Estudios longitudinales en adultos mayores han establecido que la velocidad es el factor más fuerte en la correlación con la movilidad y las medidas de la cognición global como la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento (166).

Los cambios relacionados con la edad en la cognición podrían entonces direccionar los cambios en la movilidad de los adultos mayores. Principalmente, para movernos el sistema requiere principalmente de una serie de procesos cognitivos que se anticipan y adaptan en el entorno mientras que se mantiene un control postural y una coordinación motora (167). No obstante, la marcha requiere de una sincronización entre atención, función ejecutiva y habilidades visuoespaciales además de monitorear las funciones de la corteza motora, los núcleos de la base y el cerebelo. Así, un decremento en la función cognitiva podría tener efectos negativos en la movilidad funcional (168). La interdependencia entre movilidad y cognición podría aún ser más fuerte al tener en cuenta variables como la edad, de tal forma que la necesidad de monitorear los cambios en la esfera cognitiva es esencial para compensar los déficits asociados con la edad en el sistema sensoriomotor (169).

La EP al ser la segunda enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (EA), genera un interés especial. Se ha planteado que hay una serie de síntomas motores como el temblor, la rigidez, la bradicinesia y la inestabilidad postural. Sin embargo, los síntomas no motores son una parte integral de la enfermedad y son la principal causa de la pobre percepción de los pacientes en relación con la calidad de vida. La importancia de un adecuado reconocimiento de cada uno de los síntomas, motores y no motores, radica en que puede facilitar el diagnóstico además de que muchos de los SNM requieren un

adecuado tratamiento pues son un factor que afecta significativamente la calidad de vida (170). Actualmente, es aceptado que la EP está caracterizada no solo por los aspectos motores sino también por un espectro clínico no motor que implica disfunción en el comportamiento, el sueño, disautonomía e incluso, deterioro cognitivo. En estos pacientes, el deterioro cognitivo es significativo y se considera un factor de riesgo para progresar a una demencia que, aunque es más común en estadios avanzados, afecta el funcionamiento diario y la calidad de vida reduciendo así la expectativa de vida (171). La detección de factores de “riesgo” en estadios tempranos de la enfermedad es uno de los puntos más importantes para optimizar el manejo clínico así como para progresar en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. A pesar de que actualmente se ha clasificado de forma exhaustiva el tipo de compromiso que presenta el paciente con EP, poco se ha comprendido de la patofisiología que subyace a este tipo de deterioro. Los déficits se han relacionado predominantemente con circuitos dopaminérgicos y colinérgicos los cuales interactúan e impactan selectivamente en diferentes funciones cognitivas generando perfiles clínicos heterogéneos (172). Debido a esta complejidad, un marcador preclínico basado en el compromiso cognitivo es muy poco probable pues podría ser insuficiente. En este orden de ideas, la combinación entre cognición y marcha podría ser un potente marcador preclínico especialmente por ser no invasivo y por el bajo costo además porque se han reportado hallazgos en los cuales los cambios en la marcha podrían preceder y predecir el deterioro cognitivo y la demencia con el envejecimiento (173). De forma adicional, las características independientes de la marcha se relacionan con discretas funciones cognitivas y este patrón de asociación varía en función de la patología y la edad. Este grado de especificidad podría ser considerado de gran ayuda para comprender los circuitos compartidos de tal forma que permita identificar patrones de cambio sobre el tiempo.

La relación entre síntomas motores, alteraciones de la marcha y actividades de la vida diaria (AVD) ha sido explorada en pacientes con EP. En una revisión sistemática de diferentes estudios sobre el tema publicados entre el año 1990 y

2011 se concluyó que las asociaciones más fuertes entre alteraciones de la marcha y AVD se encontró en EP idiopática. Las alteraciones más severas fueron asociadas con altos niveles de discapacidad así como con la severidad de la enfermedad. Los episodios de congelamiento (163), la inestabilidad postural, la hipocinesias en la marcha durante los giros y en la caminata en línea recta fueron las principales alteraciones de la marcha asociadas con una actividad limitada. Pacientes con EP requieren más tiempo y más pasos para girar (174). Asociaciones entre dominios cognitivos y marcha también ha sido planteadas. Se ha sugerido que la atención está fuertemente relacionada con la velocidad en la marcha (dominio de paso) en sujetos con envejecimiento normal lo cual está soportado por estudios con imágenes cerebrales que han reportado asociación entre la velocidad de la marcha y volúmenes de sustancia gris en los núcleos de la base y las conexiones cortico-estriado-talámicas (175). La lentificación del paso, la variabilidad en la marcha y la inestabilidad en el control postural en el diagnóstico predicen el declive en la atención fluctuante así como la lentificación del paso predice un deterioro en la memoria visual. En este sentido, hay evidencia que proviene de estudios transversales de asociación entre marcha y cognición en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad: la disminución en la estabilidad de la marcha tiene una fuerte correlación con un declive en la habilidad visuoespacial (61), un peor desempeño en tareas de atención sostenida se asocia con disminución en la velocidad (176). Pacientes con mejores desempeños en tareas de atención se asocian con el dominio de paso así como un mejor control postural y mejor memoria operativa. En este mismo estudio, se estableció que una mayor variabilidad en la marcha fue asociada con peores puntuaciones en tareas de cognición global (177) (Figura 5).

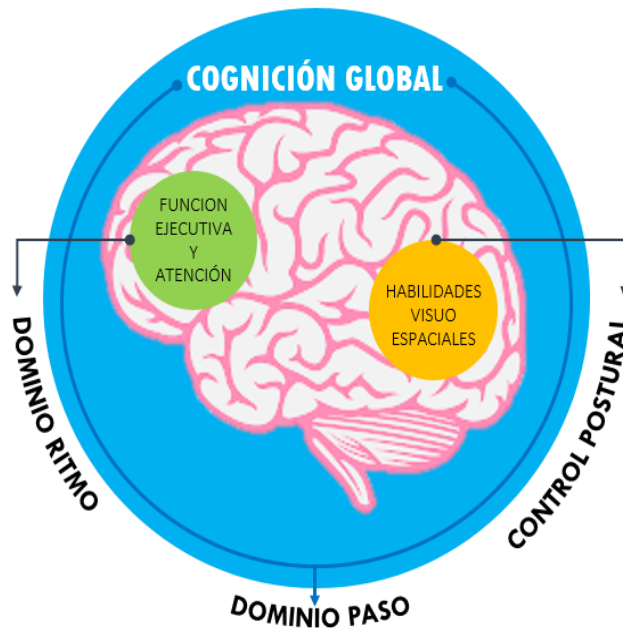


Figura 5. Mapa de asociaciones entre dominios cognitivos y marcha en pacientes con EP. Modificado de Morris, Lord, Bunce, Burn y Rochester (2016)

Igualmente, la velocidad en la marcha ha demostrado mayor correlación con disminución en puntuaciones de función ejecutiva así como la disfunción ejecutiva ha sido asociada con alteraciones en el dominio de paso en pacientes con EP al compararlos con sujetos sanos (14,178). En pacientes con EP la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra impacta las conexiones con la corteza prefrontal. Esta pérdida se ha sugerido que puede atenuar el componente cognitivo en estos pacientes así como comprometer la habilidad para compensar cognitivamente el déficit en la marcha. Otros neurotransmisores han sido descritos en esta relación, la acetilcolina por ejemplo, actuaría mediando procesos atencionales de la corteza prefrontal los cuales han sido fuertemente asociados con la lentificación en la velocidad de la marcha (179).

Alteraciones en el control postural y la variabilidad también pueden evidenciarse en pacientes con EP sin presencia de deterioro demencial. Este tipo de control es un componente esencial de la marcha así como el dominio del paso

pues hay una estrecha implicación de las redes corticales usadas para mantener el control en la postura por la activación de redes de atención ejecutiva (180). Esta habilidad para regular el control postural está comprometida por patologías en la sustancia blanca tanto en redes ejecutivas como corticales. En algunos pacientes con EP esta relación puede estar exacerbada por los episodios de congelamiento pues se ha reportado que este subgrupo de pacientes tiene un peor desempeño en tareas de habilidades visuoespaciales comparados con aquellos que no los han tenido lo cual podría estar relacionado con un decremento en la sustancia gris en áreas corticales posteriores (181).

También los diferentes fenotipos clínicos de la EP pueden relacionar SM con SNM. Algunos SNM como la depresión y ansiedad han sido relacionados con subtipos motores específicos y se ha establecido que la depresión se asocia con el subtipo aquinético-rígido de EP al compararlo con pacientes con predominio de temblor. Igualmente, en el subtipo de inestabilidad postural y alteraciones de la marcha hay historia de caídas así como complicaciones motoras como efecto de la terapia (182).

En estudios realizados con diferentes subtipos motores y pacientes con DCL-EP se ha planteado que las puntuaciones en el dominio visuoespacial se correlacionan con el factor estabilidad mientras que el dominio ejecutivo no se correlaciona con ningún factor probablemente sugiriendo un papel más general de las funciones ejecutivas en la marcha. El procesamiento de la información visual es importante durante la generación de planes y el control de la locomoción en pacientes con EP. Adicionalmente, se ha confirmado la relación entre el dominio visuoespacial y la marcha además de un factor de la locomoción denominado estabilidad que al tener bajas puntuaciones se asoció inversamente con estadios avanzados en la escala H&Y, puntajes en cuestionarios de marcha y congelamiento y en la parte III de la UPDRS sugiriendo que hay una relación específica entre la progresión motora, la inestabilidad y la alteración visuoespacial (61).

Recientemente, puntajes en la escala UPDRS para inestabilidad postural y alteraciones de la marcha se encontraron en relación con el dominio visuoespacial en pacientes recién diagnosticados con EP (102).

Igualmente, la asociación entre la cognición global y los dominios cognitivos específicos en el subtipo PIGD ha sido estudiada debido a que es el subtipo que mayor riesgo presenta para desarrollar demencia (183). En este sentido se ha reportado que la asociación con los dominios específicos es consistente con la idea de que distintos aspectos del balance y la marcha están mediados por múltiples vías neurales. Déficits en las funciones ejecutivas (velocidad de procesamiento y memoria de trabajo) se han asociado con mayor alteración de la marcha mientras que los sistemas de degeneración dopaminérgica podrían contribuir para las alteraciones cognitivas y las que caracterizan el subtipo PIGD. La degeneración dentro de los sistemas colinérgicos también ha sido propuesta como uno de los factores que contribuyen a los síntomas motores axiales y cognitivos de pacientes con EP (184).

Adicionalmente, el fenotipo PIGD se ha reportado que presenta alteración en las puntuaciones de cognición global, así como una alta frecuencia en DCL-EP. La relación entre este subtipo y los dominios cognitivos específicos no ha sido bien caracterizada por lo que se ha establecido que presentan alteración en la función visuoespacial o el lenguaje. La importancia de caracterizar este tipo de subtipo podría incluso sugerir distintas redes corticales que subyacen en el deterioro cognitivo. En un estudio de asociación entre subtipo motor PIGD y la cognición global, así como los dominios específicos, se reportó que tras ajustar por variables como edad, sexo, educación, años de enfermedad y severidad del síntoma motor se evidenciaron peores desempeños en la cognición global (evaluada con el test de MoCA) así como en la función ejecutiva (memoria operativa y velocidad de procesamiento), memoria, fluidez verbal fonológica los cuales estaban asociados con la marcha y la postura. Además, se encontró que los déficits ejecutivos estaban

asociados con mayor severidad en el compromiso de la marcha, episodios de congelamiento e inestabilidad postural. En contraste, las alteraciones en el dominio visuoespacial estuvieron asociadas con mayor severidad en la frecuencia de episodios de congelamiento y una pobre función motora tuvo mayor asociación con la inestabilidad postural (185).

La relación entre los distintos aspectos del balance y la marcha con los dominios cognitivos sugieren que están mediadas por múltiples vías neurales. La degeneración en los sistemas dopaminérgicos podría contribuir a los déficits cognitivos y el subtipo PIGD mientras que la degeneración al interior del sistema colinérgico ha sido propuesta como un factor que contribuye a los síntomas cognitivos y axiales de los pacientes con EP (186). La hipofunción del sistema colinérgico ha sido implicada en alteración del funcionamiento ejecutivo así como una mayor lentificación en la velocidad de la marcha en pacientes con EP (187).

Estudios transversales también han reportado que en el subtipo PIGD fue más común la alteración en las medidas de cognición global evaluadas con escalas recomendadas para valorar la cognición en pacientes con EP y en aquellos con demencia. Otros estudios en pacientes recién diagnosticados han establecido que los síntomas de este subtipo estuvieron relacionados con medidas de lenguaje así como la función visuoespacial. Por otro lado, estudios con pacientes sin demencia no han encontrado asociaciones entre los dominios cognitivos específicos y el fenotipo PIGD o la severidad de los síntomas de marcha e inestabilidad postural. La importancia de establecer asociaciones diferenciales entre los dominios cognitivos y los aspectos específicos del balance y la marcha van en la misma dirección de los diferentes estudios que han demostrado factores de riesgo clínicos y genéticos para los distintos subtipos del fenotipo PIGD. Tomados juntos todos los hallazgos descritos se podría establecer la necesidad de hacer especial énfasis en la vigilancia de estos pacientes pues las tasas de progresión son mayores tanto en los síntomas

motores como no motores impactando significativamente la funcionalidad y calidad de vida.

1.2.10 LA CUALIFICACIÓN CLÍNICA Y LA CUANTIFICACIÓN DE LA MARCHA MEDIANTE EL USO DE NUEVAS TECNOLOGÍAS

Hasta ahora, el diagnóstico de la EP está basado en la valoración de síntomas motores y no motores usualmente mediante un examen clínico neurológico pero los métodos de diagnóstico y las estrategias de monitoreo de la progresión de la enfermedad permanecen en condiciones subóptimas. Este tipo de dificultades suelen ser más evidentes cuando se evalúan pacientes de mayor edad, con deterioro cognitivo e impacto en la independencia funcional. Comúnmente, el Neurólogo solicita al paciente que haga tareas específicas asignando a cada una de ellas una puntuación dentro de la escala MDS-UPDRS. La escala de H&Y a su vez, asigna al paciente un número indicando el grado de compromiso (unilateral o bilateral) en la base de su progresión patológica. Todas las escalas clínicas son subjetivas y de hecho tienen una alta variabilidad entre-observadores, entre diferentes neurólogos y diferentes centros médicos, así como intra-observador a lo largo del tiempo. El correcto diagnóstico de la EP es de suma importancia para orientar un adecuado tratamiento y establecer un pronóstico, sin embargo, hay estudios que revelan que aproximadamente el 25% de los diagnósticos son incorrectos particularmente con el temblor esencial, el parkinsonismo vascular y los síndromes atípicos parkinsonianos (188). El tratamiento de la EP en estadios tempranos aún permanece en debate especialmente por la heterogeneidad clínica. Se ha establecido que la terapia en estos pacientes debe ser personalizada y orientada a las necesidades individuales de los pacientes para proveer el mejor cuidado médico y manejar los síntomas predominantes (189). Un temprano y exacto diagnóstico de la EP puede mejorar a largo plazo la calidad de vida de estos pacientes mientras que un error en este proceso puede causar retrasos en la consecución de un plan de tratamiento adecuado. En este contexto, el uso de tecnologías inteligentes que puedan complementar la valoración clínica es

fundamental pues ayuda a los clínicos en el diagnóstico temprano, en el diagnóstico diferencial y en la cuantificación objetiva de los síntomas en el curso de la enfermedad (190).

En la última década, la ingeniería biomédica y la tecnología para el campo de la salud se está desarrollando con el progreso y la accesibilidad a muchos dispositivos que han permitido el monitoreo de enfermedades mediante la aplicación de tecnologías amigables con el usuario. Estas herramientas tienen el potencial de ser útiles para complementar la valoración clínica hecha por el experto así como para mejorar la precisión y la consistencia de los diagnósticos de tal forma que reducen el error y a la vez, optimizan el tiempo en el que se hace el diagnóstico (191).

Los instrumentos convencionales para la medición de la marcha se basan en sistemas de análisis basados en cámaras 3D que permiten una valoración cinemática y cinética del movimiento. En este sentido, la medición de la marcha no es una tarea fácil debido a que es necesario un entrenamiento por parte de los profesionales de la salud tanto en el análisis de los sistemas de movimiento 3D como en los instrumentos clínicos lo cual requeriría que los pacientes sean trasladados a un laboratorio por fuera del consultorio clínico (192) pues el espacio es un factor determinante para la infraestructura que los soporta. Además, el adecuado uso del mismo exige un nivel de experticia y una inversión de tiempo que limita el uso en el contexto ambulatorio y en el hogar (193). Las tecnologías que usan sensores han sido uno de los campos más prometedores en la medición de los síntomas motores en estos pacientes. El Microsoft Kinect ® es una cámara basada en sensores que se usa principalmente para controlar juegos de computador a través del movimiento corporal. Estos sensores además de algoritmos inteligentes identifican articulaciones anatómicas en tiempo real sin requerir marcadores externos adheridos al cuerpo. El Kinect ® realiza un seguimiento de la posición de las extremidades y el cuerpo sin necesidad de controles manuales o plataformas de

fuerza. El uso de sensores de profundidad también le permite capturar patrones del movimiento en 3D y esto es lo que permite ser utilizado para la medición de la marcha. Algunos resultados a favor del uso del Kinect han reportado la utilidad para diferenciar pacientes de controles (194,195), una elevada concordancia con el laboratorio de marcha en la articulación del tobillo que podría ser útil en el cálculo de las variables clínicas de la marcha (196) así como la identificación de pasos en movimiento (197), control postural (198), variables como velocidad, longitud del paso y del ciclo de la marcha (193) en sujetos sanos, la evaluación dinámica de la marcha (199), movimientos gruesos de extremidades superiores así como la identificación de los movimientos en pacientes con EP (200) y, el coeficiente de asimetría en el balanceo de brazos en pacientes con EP en estadios tempranos (201).

Este tipo de tecnologías para medir el desempeño motor de los pacientes que usan dispositivos con sensores han sido recomendadas pues pueden adquirir datos de muestras grandes, así como los resultados de una evaluación pueden ser transmitidos a una estación de control que procesa datos de forma offline. Los recientes avances en la tecnología, el tipo de dispositivos portables, la capacidad de no ser intrusivos, la exactitud de las mediciones, así como ser fáciles de usar y tener un bajo costo, han permitido que cada vez más sean usados dentro del contexto clínico. La posibilidad de usar un sistema que no sea solamente controlado en el contexto clínico, sino que permita ser transportado a diferentes lugares y que pueda ser utilizado en diferentes situaciones y con diferentes tareas es un punto crucial para mejorar el monitoreo y la asistencia para pacientes con EP durante las actividades diarias (202,203) .

CAPÍTULO II

2 MÉTODOS

2.1 Tipo de estudio

Pacientes y controles

Consideraciones éticas

Este estudio hizo parte del proyecto: Evaluación de la magnitud del balanceo de los brazos y la asimetría de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos. Estudio No. 1146 con acta del 31 de mayo de 2017 (Anexo 1).

Muestra

La muestra se realizó a conveniencia. Los sujetos de ambos grupos fueron captados en la institución entre junio 1 y diciembre 31 de 2016 en el servicio de Neurología, Neuropsicología y/o Neurocirugía.

Criterios de selección grupo Pacientes

INCLUSIÓN

Asistir a la institución entre junio 1 y diciembre 31 de 2016 al servicio de Neurología, Neuropsicología y/o Neurocirugía. Estar diagnosticado con EP idiopático según criterios del Banco de cerebros de la sociedad para la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKBB) (27,204). No tener antecedentes de otro problema neurológico o comorbilidad que afecte la marcha, así como discinesias (movimientos involuntarios imprevisibles) severas o estados OFF prolongados (estado funcional característico que los pacientes tienen cuando tienen una mala respuesta a pesar de tomar la medicación). Ser independientes para la deambulación. Realizar el proceso de consentimiento informado.

EXCLUSIÓN

Tener cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS). Incapacidad para seguir órdenes verbales. Ser analfabetas. Antecedente de Accidente cerebro vascular (ACV), antecedentes de cirugía ortopédica en cadera y miembros inferiores.

Controles

Sujetos sin enfermedad neurológica que aplicaran por edad y sexo para ser pareados con el grupo pacientes. Fueron captados en la institución entre junio 1 y diciembre 31 de 2016 en el servicio de Neurología, Neuropsicología y/o Neurocirugía.

Criterios de selección grupo Controles

INCLUSIÓN

Asistir a la institución entre junio 1 y diciembre 31 de 2016 al servicio de Neurología, Neuropsicología y/o Neurocirugía. No tener antecedente de problemas neurológicos y/o psiquiátricos que afecten el patrón de marcha. Ser independientes para la deambulación. Realizar el proceso de consentimiento informado.

EXCLUSIÓN

Incapacidad para seguir órdenes verbales. Ser analfabetas. Antecedente de Accidente cerebro vascular (ACV), antecedentes de cirugía ortopédica en cadera y miembros inferiores.

2.2 Recolección de datos

Todos los sujetos del grupo pacientes fueron captados del servicio de consulta externa de Neurología, Neuropsicología y/o Neurocirugía entre junio 1 y diciembre 31 de 2016. Cada paciente fue evaluado con su tratamiento farmacológico regular en estado ON. Las sesiones de evaluación motora y clínica se realizaron dentro de los siguientes 15 días después de que fue captado por alguno de los servicios de la institución mencionados.

Los sujetos del grupo Control fueron captados del servicio de consulta externa de Neurología, Neuropsicología y Neurocirugía entre junio 1 y diciembre 31 de 2016. Cada sujeto control fue indagado sobre su diagnóstico y tratamiento farmacológico (si fuera el caso). Las sesiones de evaluación motora y clínica (Test de MoCA) y depresión (Escala de evaluación geriátrica) fueron realizadas dentro de los siguientes 15 días después de que fue captado por alguno de los servicios de la institución mencionados.

Tabla 1. DEFINICIÓN DE VARIABLES

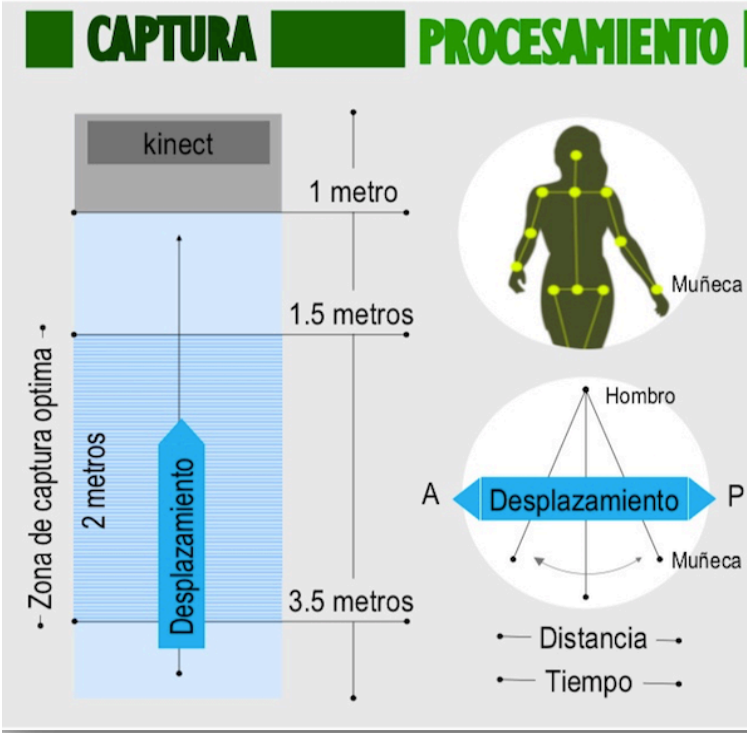
VARIABLES DE ESTUDIO					
1. DOMINIO MOTOR					
MEDICIÓN OBJETIVA DEL DOMINIO MOTOR					
DOMINIO	INSTRUMENTO	NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	ESCALA
Marcha Espacio - temporal	Kinect ® - Software eMotion.	Velocidad miembros inferiores	Distancia que recorre un tobillo en un tiempo determinado. Se define como: distancia recorrida (mt) / tiempo (sgs).		Intervalo
Marcha Espacio-temporal	Kinect ® - Software eMotion.	Velocidad	Distancia que recorre una persona en un tiempo determinado. Se define como: distancia recorrida (mt) / tiempo (sgs).	Continua	Intervalo
Magnitud del balanceo de los brazos	Marcha Espacio-temporal	Kinect ® - Software e-Motion.	Para cada brazo se entiende como la distancia recorrida por la muñeca en el plano sagital (dirección anterior y posterior) con respecto a su posición inicial	Continua	Intervalo

Tiempo del balanceo de los brazos	Marcha Espacio-temporal	Kinect® - Software e-Motion.	Tiempo en segundos que la muñeca tarda en recorrer la distancia entre el punto anterior y posterior máximo en un ciclo de balanceo.	Continua	Intervalo
Velocidad en el balanceo de los brazos	Marcha Espacio-temporal	Kinect® - Software e-Motion.	Distancia recorrida por el brazo (magnitud del balanceo de brazo) por unidad de tiempo (tiempo de balanceo de brazo) expresado en centímetros por segundo.	Continua	Intervalo
Asimetría en el balanceo de los brazos	Marcha Espacio-temporal	Kinect® - Software e-Motion.	Se establece como la diferencia entre las magnitudes del balanceo de cada brazo, si la diferencia es igual a cero no hubo asimetría y se entiende que el movimiento en ambos brazos fue totalmente igual; En caso contrario, si es mayor a cero, se puede afirmar que hubo asimetría en el balanceo. Para el cálculo de la asimetría se utilizará el Arm Swing Asymetry (ASA) equation*(138)	Categoría	0: No 1: Sí
MEDICIÓN CLÍNICA DEL DOMINIO MOTOR					
DOMINIO	INSTRUMENTO	NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	ESCALA
Marcha	MDS-UPDRS Parte III Ítem 3.10	Marcha	Amplitud y velocidad de zancada, altura a la que se levantan los pies, taloneo al caminar, giro y balanceo de los brazos pero no la congelación.	Discreta	Ordinal

Marcha	MDS-UPDRS Parte III Ítem 3.11	Congelación al caminar	Presencia de cualquier episodio de congelación. Episodios de dubitación al inicio y movimiento de “titubeo” especialmente en el giro y cuando esté llegando al final de la tarea.	Discreta	Ordinal
Postura	MDS-UPDRS Parte III Ítem 3.13	Postura	Totalmente erguido, presencia de flexión, escoliosis o inclinación hacia un lado o inclinación con anomalía postural extrema.	Discreta	Ordinal
Bradíinesia	MDS-UPDRS Parte III Ítem 3.14	E. global del movimiento	Presencia de enlentecimiento, titubeos, escasa amplitud y pobreza de movimientos en general, incluyendo una reducción en la gesticulación y el cruce de piernas.	Discreta	Ordinal
Congelamiento de la marcha	Cuestionario de congelamiento de la marcha (FOG) (Anexo 2)	Episodios de congelamiento o	Evalúa la severidad de los episodios de congelamiento: frecuencia de episodios, alteraciones de la marcha y su relación con características clínicas conceptualmente asociadas con la marcha como los giros al caminar.	Discreta	Ordinal
Marcha	Índice dinámico de la marcha (GDI) (Anexo 2)	Marcha	Habilidad para modificar el balance mientras se está caminando en la presencia de demandas externas.	Discreta	Ordinal
2. DOMINIO NO MOTOR					
DOMINIO	INSTRUMENTO	NOMBRE	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	ESCALA

Evaluación funcional	MDS-UPDRS parte I y II	Esfera Motora y No Motora en las AVD	Exploración del impacto -en la última semana- de los síntomas motores y no motores en las actividades de la vida diaria (AVD).	Discreta	Ordinal
Cognición	Test de MoCA (Anexo 2)	Funciones cognitivas	Tamizaje de funciones cognitivas: Funciones visuoespaciales, ejecutivas, lenguaje (denominación, repetición y fluidez fonológica), memoria codificación y evocación, atención y concentración, abstracción, orientación en tiempo y espacio.	Intervalo	Ordinal
Depresión	Escala de depresión geriátrica Yesavage (Anexo 2)	Depresión e ideación suicida	Depresión	Intervalo	Ordinal

Tabla 2. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA eMOTION e INSTRUMENTOS CLÍNICOS

SISTEMA eMOTION E INSTRUMENTOS CLÍNICOS	
Kinect © - Software eMotion (196)	<p>Medición del balanceo de los brazos.</p> 
Índice dinámico de la marcha (GDI)	<p>Ejecutado en una distancia de 20 pies. Puede ser realizado con o sin dispositivos de asistencia para la marcha. Las puntuaciones están basadas en una escala de 4 puntos tipo Likert:</p> <p>3 = sin disfunción de la marcha, 2 = compromiso mínimo, 1 = compromiso moderado y 0 = compromiso severo. La puntuación más alta es de 24 puntos.</p> <p>Los ítems evalúan: marcha natural, marcha con cambios de velocidad, marcha con giros de la cabeza (horizontal y vertical), marcha con obstáculos, marcha rodeando obstáculos, subir escaleras, paradas repentinas en la marcha.</p>
	DATOS PSICOMÉTRICOS

	<p><u>PUNTAJES DE CORTE PARA PACIENTES CON EP:</u> Adecuada habilidad para discriminar entre pacientes que se caen y no se caen basados en punto de corte < 19 (sensibilidad 0.64, especificidad 0.85, +LR = 4.26, -LR = 0.42) (145).</p> <p><u>DATOS NORMATIVOS PARA PACIENTES CON EP:</u> Línea de base (Media = 16.3; SD = 5.2), Resultado (Media = 16.54; SD = 3.35) (146). No se ha establecido la consistencia interna.</p>
<p>Cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)</p>	<p>Versión de 6 ítems: 4 ítems sobre la severidad del FOG y dos ítems evaluando la marcha. Tiene respuestas en escala tipo Likert que van desde:</p> <p style="text-align: center;">0 = ausencia de síntomas y 4 = mayor severidad.</p> <p>El resultado final tiene un rango de 0 a 24 puntos, entre más alto más severo el síntoma de congelamiento de la marcha. Se debe completar el cuestionario durante la fase "On" o mejor momento del día.</p> <p style="text-align: center;">DATOS PSICOMÉTRICOS</p> <p><u>PUNTAJES DE CORTE PARA PACIENTES CON EP:</u> El ítem 3 es una buena pregunta para tamizaje de frecuencia de FOG (62).</p> <p><u>DATOS NORMATIVOS PARA PACIENTES CON EP, MEDIAS Y QR (161):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ESTADÍO TEMPRANO:</u> Test 1 (8 (4-14), Test 2 (8 (3-12), Test 3 (7 (3.11.5) y Test 4 (7 (3-12.5) • <u>ESTADÍO TARDÍO:</u> Test 1 (8 (4.5-12), Test 2 (8 (3-12), Test 3 (7 (3.11.5) y Test 4 (7 (3-12.5) <p style="text-align: center;">-</p> <p><u>CADA TEST EN RELACIÓN CON EL TIEMPO:</u> Test 1 a los 3 meses, Test 2 a las 3 semanas, Test 4 a las 6 semanas.</p> <p><u>CONSISTENCIA INTERNA (205):</u> Excelente Alfa de Cronbach $\alpha = 0.94$.</p>
<p style="text-align: center;">MDS- UPDRS</p>	<p>La escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) fue originalmente desarrollada en los años 1980. En el 2001, la Sociedad de Movimientos Anormales (MDS) propuso una crítica a la escala</p>

	<p>original y se desarrolló una nueva versión denominada MDS-UPDRS en el 2007 (49).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 = Normal • 1 = Leve (los signos y síntomas son en frecuencia o intensidad bajos para causar impacto en la función). • 2 = Mínimo (los signos y síntomas son en frecuencia o intensidad suficientes para causar un modesto impacto en la función). • 3 = Moderado (los signos y síntomas son frecuentes e intensos para causar un impacto considerable pero no para afectar la función). • 4 = Severo (Los signos y síntomas afectan la función). <p>Parte III – Examen motor (33 puntajes basados en 18 preguntas con distribución de puntajes según derecho-izquierdo u otra parte del cuerpo. La completa el examinador/investigador. La parte III tiene puntuaciones separadas para los estados “On” y “Off”.</p> <p style="text-align: center;">DATOS PSICOMÉTRICOS</p> <p>No se han establecido puntos de corte. <u>DATOS DE NORMATIVIDAD:</u> Puntajes promedio y desviación estándar (48). <u>PARTE III:</u> 36.8 (18.4) Consistencia interna para cada una de las partes (48). <u>PARTE III:</u> Excelente ($\alpha = 0.93$)</p>
TEST DE MoCA	<p>El instrumento consta de diferentes dominios que al ser sumados tienen una calificación total de 30 puntos. La prueba está dividida en 16 ítems y 11 categorías.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Habilidades visuoespaciales-ejecutivas (copia del cubo 1 punto, TMT B abreviado 1 punto y test del reloj 3 puntos), 2. Denominación de animales (3 puntos) 3. Atención y concentración (dígitos en progresión 1 punto, en regresión 1 punto, ejecución continua auditiva 1 punto, resta consecutiva 3 puntos) 4. Lenguaje (repetición de frases 2 puntos, fluidez verbal fonológica letra P 1 punto)

	<p>5. Abstracción verbal (semejanzas 2 puntos)</p> <p>6. Memoria evocación (5 palabras 5 puntos), orientación (tiempo 4 puntos y lugar 2 puntos).</p> <p>Según la versión original, el puntaje sugerido como punto de corte para normalidad es de 26/30. Una corrección de 1 punto se adiciona por escolaridad menor a 12 años. No obstante, los años de escolaridad y las características sociodemográficas de la población de estudio deben ser tenidos en cuenta para la interpretación de los resultados (87).</p> <p style="text-align: center;">DATOS PSICOMÉTRICOS</p> <p><u>PUNTAJES DE CORTE EN PACIENTES CON EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Para tamizaje de EP- Demencia = 21/30 (91). • Para tamizaje de cualquier trastorno cognoscitivo (DCM o Demencia) = 26/30 (92). • Para tamizaje de EP-Demencia = 22/30 para el grupo de mayor edad (> 65 años) y 23/30 para el grupo EP-Demencia más joven (< 66 años) (206). <p><u>DATOS DE NORMATIVIDAD (88,92):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EP normal = Puntaje de MoCA 26.2 (2.9) • EP-DCM y EP-Demencia = Puntaje de MoCA 22.2 (4.1) • Estadios H&Y 1-2: Media en el MoCA = 23.3 (4.1) • Estadios H&Y 3: Media en el MoCA = 21.2 (4.8) • Estadios H&Y 4-5: Media en el MoCA = 19.9 (4.3). <p>La consistencia Interna para pacientes con EP no ha sido establecida.</p>
<p>Escala de depresión geriátrica (GDS)</p>	<p>Escala de auto-reporte que comprende originalmente 30 ítems seleccionados de un grupo de 100 ítems por clínicos e investigadores. Se encuentran versiones cortas de 15 ítems y 10 ítems. El tipo de respuesta es dicotómico (SI o NO). El paciente es indagado en cada ítem y las respuestas en SI se suman para proveer un puntaje simple. Las puntuaciones son categorizadas en Normal, Leve y Moderado. Los puntajes sobre 11 sugieren depresión. La Escala de depresión Yesavage (GDS) no mide síntomas somáticos.</p> <p style="text-align: center;">DATOS PSICOMÉTRICOS</p>

	<p><u>PUNTOS DE CORTE EN PACIENTES CON EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Para la GDS-15 ítems punto de corte 10/11. Especificidad = 0.97; VPP = 0.88. • Para la GDS-15 ítems punto de corte de 8. Especificidad = 0.883; Sensibilidad = 0.78; VPP = 0.667; VPN = 0.93. • GDS punto de corte fue 4/5. Especificidad = 0.85; Sensibilidad = 0.88. • GDS punto de corte optimo 10/11. Especificidad = 0.76; Sensibilidad = 1.00; VPP = 0.33; VPN = 1.00. <p><u>DATOS DE NORMATIVIDAD (207):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La media para la población fue de 9.7 en la GDS. Desviación estándar de 5.4 y un rango de 1-24. <p><u>CONSISTENCIA INTERNA (208):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Excelente consistencia interna (Alfa de Cronbach = 0.99)
--	--

2.3 Procedimiento

Pacientes

Se realizó una entrevista para determinar las características sociodemográficas, clínicas y síntomas motores. Todas las mediciones se realizaron en estado ON definido como 1 hora posterior a la toma de Levodopa. Se completó la parte III de la MDS-UPDRS. La asimetría clínica fue definida como la diferencia entre la sumatoria de los puntajes de la MDS-UPDRS del lado izquierdo y derecho del cuerpo para extremidades inferiores (ítems 3.3-3-8 y 3-15-3-17) y para extremidades superiores (ítems 3.3, 3.6, 3.15 y 3.17). El lado más afectado del cuerpo fue definido como el lado que mayor puntuación obtuvo en los puntajes de la MDS-UPDRS parte III.

Controles

Se realizó una entrevista para determinar las características sociodemográficas y se aplicó el test de MoCA para tamizaje cognitivo y la Escala de depresión geriátrica para evaluar/descartar depresión.

2.4 EVALUACIÓN DE LA MARCHA CON EL SISTEMA eMOTION

Antes de iniciar la evaluación cada paciente realizó una prueba de 3 ensayos. Se hizo una caminata libre en el corredor y se inició la fase de medición 2 metros antes de la zona de sensibilidad en la cual el Kinect® *Software eMotion* era capaz de captar las articulaciones de interés.

Se definió como área de captura óptima el área comprendida en una distancia de 1.5 a 3.5 m de la cámara de profundidad (Figura 6), este espacio permitió registrar al menos un ciclo de marcha completo por extremidad durante cada prueba de marcha. Cada participante inició en el punto más lejano y frontal del Kinect® y caminó directamente hacia él, giró sobre su propio eje al llegar frente a él y luego retornó hasta el inicio. Se realizaron 6 ensayos en total de los cuales 3 fueron antes de iniciar la medición para garantizar que el patrón de marcha no fuera modificado debido a la evaluación. Los segmentos evaluados fueron los 3 trayectos finales y solo fueron analizados los trayectos que se tomaron en el plano frontal del Kinect® los cuales tenían mayor sensibilidad para ser captadas las articulaciones elegidas (Figura 7).

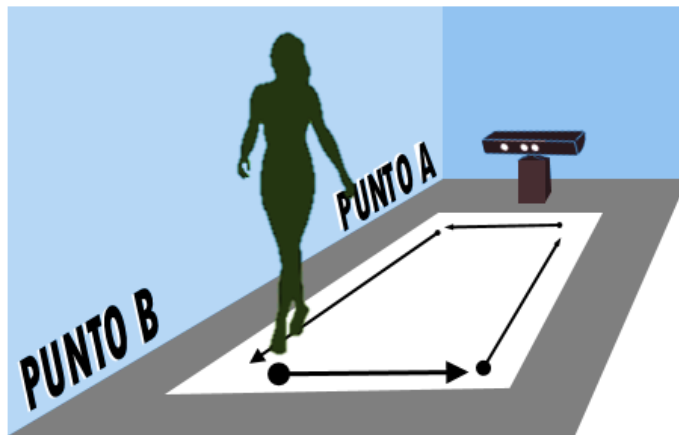


Figura 6. Esquema del corredor usado para la evaluación de la marcha con el Kinect® *Software eMotion*

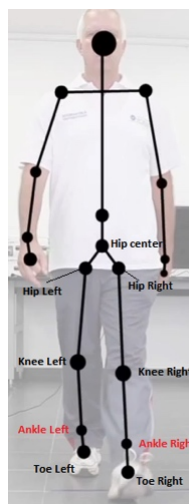


Figura 7. Esquema de las articulaciones que son capturadas por el Kinect®. Se señala con letra roja la articulación del tobillo que es la base sobre la cual calcula el software eMotion las variables clínicas de interés (velocidad por extremidad, velocidad global)

Los datos fueron capturados y luego procesados utilizando técnicas de transformación de señales digitales. Para los miembros inferiores se usó la articulación del tobillo para el cálculo de la velocidad global y por extremidad izquierda y derecha. Para miembros superiores se usó el centro de la articulación de la cadera como punto de referencia para obtener una representación de tiempo/distancia. Con base en los movimientos de la articulación de la muñeca, se calcularon las siguientes variables: *magnitud de balanceo del brazo*, definida como la distancia recorrida por la muñeca en dirección anteroposterior con respecto al centro de la articulación de la cadera (19); *tiempo de balanceo*, definido como el tiempo que tomó la muñeca para recorrer la distancia entre los puntos máximos (anterior y posterior) durante un ciclo de balanceo del brazo; *velocidad de balanceo*, calculada como la distancia recorrida por el brazo (magnitud de balanceo) por unidad de tiempo (tiempo de balanceo). Por último, se estimó la asimetría del balanceo de brazos (ASA), calculada usando el método propuesto por Zifchock et al. y utilizado por Lewek et al. (19) quienes definen la ASA como la relación existente entre las magnitudes del balanceo de ambos brazos usando la siguiente ecuación:

$$ASA = \frac{[45^\circ - \arctan\left(\frac{\text{Magnitud del balanceo}_{\text{mayor}}}{\text{Magnitud del balanceo}_{\text{menor}}}\right)]}{90^\circ} \times 100\%$$

Un valor de 0 para la ASA indica que ambos brazos muestran exactamente la misma magnitud de balanceo.

2.5 EVALUACIÓN CLÍNICA NEUROPSICOLÓGICA

En esta sesión se aplicó el test de MoCA para hacer tamizaje de la cognición global y la Escala de depresión Geriátrica para determinar la presencia de depresión. Posteriormente se hizo la evaluación funcional de la marcha con el índice dinámico de la marcha (GDI) y finalmente, el paciente o en compañía de cuidador completaron el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ) para establecer la presencia y frecuencia de los episodios de congelamiento o titubeos de la marcha en la última semana. Adicionalmente, se completó la parte I y II de la escala MDS-UPDRS que comprende el impacto de los síntomas motores y no motores en las actividades de la vida diaria (AVD).

2.6 Sesgos

Dado que en las fases de planeación e implementación del proyecto podrían verse afectadas por dos tipos de sesgos, a continuación, se definen y se establecen las conductas que se siguieron durante todo el proceso de ejecución del proyecto.

1. Sesgo de selección: se evitó con la forma de captación de los pacientes y el grupo control pues ambos grupos tienen un periodo de tiempo establecido (Junio 1 y Diciembre 31 de 2016) en el cual de forma consecutiva se vincularon, cumplidos los criterios de inclusión, con el proyecto de investigación.
2. Sesgo de información: se controló de dos formas: una es el cegamiento, en el cual el experto que clasificó al paciente según la MDS-UPDRS y los síntomas motores en relación con la alteración de la marcha no tuvo

conocimiento sobre el proceso de medición de la marcha con el Kinect ® *software eMotion* de tal manera que la clasificación clínica y la que resultó del Kinect ® *software eMotion* fueron independientes. La segunda forma es el apareamiento por la variable edad del grupo de pacientes caso y el grupo control.

2.7 Análisis de datos

Los análisis estadísticos se hicieron de forma individual para cumplir cada uno de los objetivos. Todos los análisis se realizaron basándose en la distribución de normalidad o no normalidad por lo que se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para la comparación entre grupos (pacientes vs controles) e intragrupo (subtipos motores en el grupo pacientes). Análisis descriptivos (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico) fueron hechos para las variables sociodemográficas y clínicas según el tipo de distribución.

Objetivo 1. Para describir la distribución de las variables clínicas se usaron medidas de frecuencia absoluta y relativa. Se generaron categorías cuando fue pertinente y las medidas resumen se expresaron según la naturaleza de las variables: para la edad se empleó la mediana y el rango intercuartílico, y para las variables género, nivel educativo y ocupación proporciones. Las variables relacionadas con la enfermedad: años desde el diagnóstico, nivel de severidad de la enfermedad, subtipo motor, asimetría clínica y cualificación del compromiso (MDS-UPDRS) se resumieron según la naturaleza de la variable. Los desempeños en las escalas clínicas (MoCA, FOGQ y DGI) se expresaron en puntajes según lo descrito por la literatura. Las variables objetivas de la marcha capturadas por el software eMotion se analizaron basándose en el promedio de los tres ensayos de cada sujeto. Cada miembro inferior fue analizado de forma independiente. Las medianas de estos valores se usaron para la comparación entre grupos.

Objetivo 2. La comparación entre el grupo de pacientes y el grupo control se hizo con la prueba Chi cuadrado para variables categóricas. Las variables

espaciotemporales no tenían distribución normal por lo que se usó la prueba de Mann Whitney. Posteriormente, los análisis de las variables espacio-temporales se estratificaron por grupos de edad y se usó la prueba de Kruskal-Wallis. Para la comparación entre grupos en relación con la asimetría clínica y las variables espaciotemporales se usó la prueba de Wilcoxon. El nivel de significancia estadística escogido fue de 0.05.

Objetivo 3. Se usó una regresión logística que incluyó la variable edad como componente fijo dado que podría ser un factor confusor en la interpretación de los resultados. En el programa estadístico Stata se seleccionó la función *Logistic* para expresar los coeficientes de la regresión como razón de Odds (OR). Como componentes dinámicos se incluyeron la puntuación total de las escalas clínicas: MoCA y GDI, así como las variables espaciotemporales capturadas por el software eMotion. Se consideró como modelo de referencia aquel que tenía como componente dinámico el puntaje total de las escalas clínicas y las variables espaciotemporales que tuvieron significancia estadística (Modelo preliminar). Como modelo a probar (Modelo con selección de variables) se utilizó un modelo que incluyó como componente dinámico el puntaje total del GDI y la variable de coeficiente de asimetría del balanceo de brazos. Para la construcción del modelo de final se retomaron los datos recientemente publicados sobre el punto de corte del coeficiente de asimetría (201) junto con el puntaje total del GDI. A la ecuación del modelo final se le realizó la comprobación mediante la prueba según lo descrito Hosmer y Lemeshow (HL).

CAPÍTULO III

3 RESULTADOS

3.1 Características clínicas de los pacientes y los controles

Se incluyeron 50 sujetos, 25 pacientes en estadio temprano de enfermedad de Parkinson y 25 sujetos control. La mediana de edad para ambos grupos fue de 67 años. La mediana de duración de la enfermedad, auto reportada por el paciente, fue de 6 años (IQR 1-7), 4 pacientes se encontraban en estadio I de Hoehn y Yahr, 21 en estadio II de Hoehn y Yahr, el promedio de la puntuación de la MDS-UPDRS parte III fue de 36.8 (± 13.41). Según los subtipos motores, 18 pacientes eran PIGD (subtipo alteración de la marcha e inestabilidad postural) y 7 pacientes TD (subtipo tembloroso). Según las puntuaciones de la MDS-UPDRS parte I (experiencias no motoras de la vida diaria) y parte II (experiencias motoras de la vida diaria) no se evidencia impacto del componente motor en la percepción que tienen los pacientes de la enfermedad. No se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos por categoría de edad, genero, educación u ocupación (Tabla 3).

Tabla 3. Características de la muestra

Variables	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	Valor p
Edad en años*			
Años (Mediana, IQR)	67 (IQR 62 – 75)	67 (IQR 63 – 75)	-
40-59	5 (20%)	6 (24%)	0.98
60-66	6 (24%)	6 (24%)	
67-75	8 (32%)	7 (28%)	
76-88	6 (24%)	6 (24%)	
Genero*			
Masculino	13 (52%)	15 (60%)	0.59
Femenino	12 (48%)	10 (40%)	
Educación*			
Primaria	8 (32%)	4 (16%)	0.28

Secundaria	8 (32%)	7 (28%)	
Universitaria o superior	9 (36%)	14 (56%)	
Ocupación*			
Empleado	7 (28%)	11 (44%)	0.77
Ama de casa	6 (24%)	4 (16%)	
Retirado	12 (48%)	10 (40%)	
Test			
Test de MoCA**	22 (IQR 16-26)	22.5 (IQR 21-24)	0.55
GDI	21 (IQR 19-23)	23 (IQR 21-24)	0.29
MDS-UPDRS Parte I*	10 (± 6.04)	-	-
MDS-UPDRS Parte II*	13.2 (± 9.56)	-	-
MDS-UPDRS Parte III*	36.8 (± 13.41)	-	-
FOGQ*	6.16 (± 4.74)	-	-

*n (%), Chi-cuadrado

**Mediana (IQR: Rango intercuartilico), Mann-Whitney test

Valores significativos: $p < 0.05$

MoCA: Montreal Cognitive Assessment. GDI: Gait Dynamic Index. MDS-UPDRS: Modified Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale. FOGQ: Freezing of Gait Questionnaire.

3.2 Características del grupo pacientes por categorías de edad

Considerando que la edad podría ser un factor importante para tener en cuenta, se realizaron análisis por edad para todos los instrumentos clínicos, así como las variables espacio temporales de la marcha. Los resultados de las características clínicas de los pacientes se encuentran en la Tabla 4. El grupo de 40 a 59 años presentó la segunda puntuación más baja en la MDS –UPDRS (32, SD 19.7), el puntaje más alto del DGI (22, IQR 22-23) y el FOGQ más bajo (2.8, SD 3.6), resultados esperables por la corta duración de la enfermedad (1, IQR 0-2). El grupo de 60 a 66 años presentó la segunda MDS-UPDRS más alta (43, SD 13.8), el segundo DGI más bajo (20.5, IQR 19-21) y el segundo FOGQ más alto (7.1, SD 5.2) sin embargo, este grupo presentó la duración más prolongada de enfermedad (6, IQR 3-7). El grupo de 67 a 75 años presentó la MDS-UPDRS más baja (30.3,

SD 8.1), el DGI más bajo (20, IQR 14.5-21) y el segundo FOGQ más bajo 6 (2, SD 4.62). El grupo de 76 a 88 años presentó la MDS-UPDRS más alta (43.5, SD 8.8), el segundo DGI más alto (21.5, IQR 12-24) y el puntaje más alto en el FOGQ (7.8, SD 4.9). En todos los grupos se obtuvo una puntuación más baja de lo esperado en la parte I y II de la MDS-UPDRS indicando que no se percibe mayor impacto del componente no motor y motor en las actividades diarias.

Tabla 4. Características del grupo pacientes según la categoría de edad

VARIABLES	Categoría de edad			
	40-59 (n:5)	60-66 (n:6)	67-75 (n:8)	76-88 (n:6)
Genero*				
Masculinos	4 (80%)	4 (66.6%)	3 (37.5%)	2 (33.3%)
Femeninos	1 (20%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	4 (66.6%)
Años de enfermedad**				
Años de enfermedad	1 (IQR 0-2)	6 (IQR 3-7)	6 (IQR 2-7)	5.5 (IQR 1-9)
Hoehn y Yahr*				
Hoehn y Yahr I	3 (60%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)
Hoehn y Yahr II	2 (40%)	6 (100%)	7 (87.5%)	6 (100%)
Asimetría clínica*				
Asimetría derecha	2 (40%)	3 (50%)	2 (25%)	4 (66.67%)
Asimetría izquierda	3 (60%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	2 (33.3%)
Simétricos	0 (0%)	1 (16.6%)	1 (12.5%)	0 (0%)
MDS-UPDRS				
MDS-UPDRS Parte I	4.6 (SD 3.97)	10.3 (SD 6.12)	12.5 (SD 6.69)	10.83 (SD 4.75)
MDS-UPDRS Parte II	7.4 (SD 6.30)	14.83 (SD 8.58)	13.75 (SD 9.17)	15.66 (SD 13.09)
MDS-UPDRS Parte III	32 (SD 19.7)	43 (SD 13.8)	30.3 (SD 8.1)	43.5 (SD 8.8)
DGI**				
DGI	22 (IQR 22-23)	20.5 (IQR 19-21)	20 (IQR 14.5-21)	21.5 (IQR 12-24)
FOGQ				
FOGQ	2.8 (SD 3.6)	7.1 (SD 5.2)	6.2 (SD 4.62)	7.8 (SD 4.9)

*n (%)

**Mediana (IQR: Rango intercuartilico)

DGI: Dynamic Gait Index. FOGQ: Freezing of Gait Questionnaire. MDS-UPDRS: Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale

3.3 Desempeño de los grupos en el test de MoCA y el índice dinámico de la marcha (GDI).

Debido a que se hicieron análisis previos entre los subtipos motores (TD y PIGD) y no se obtuvieron valores de comparación estadísticamente significativos, se procedió a continuar los análisis entre los grupos de pacientes vs controles. Las tablas descriptivas, así como de comparación se encuentran adjuntas en el Anexo 2.

La frecuencia de errores de desempeño en el test de MoCA y el GDI está resumida en la Tabla 5. La mediana del puntaje total del MoCA fue igual para ambos grupos, el puntaje total del GDI fue mayor en el grupo control. La frecuencia de errores en el grupo de pacientes fue mayor en todos los ítems del MoCA y el GDI, excepto en las pruebas individuales del test del Reloj (48 VS 48%), el dominio de abstracción (68 vs 72%) y recuerdo diferido (80 vs 92%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para el TMT-B ($p= 0.01$) y la prueba de fluidez fonológica ($p= 0.01$) del MoCA y para los ítems de marcha ($p=0-03$), marcha con giro de la cabeza horizontal ($p=0.01$), marcha con giro de la cabeza vertical ($p<0.001$), marcha con giro de 180 grados ($p= 0.04$) y desplazamiento en escaleras ($p= 0.04$) del índice dinámico de la marcha.

Tabla 5. Frecuencia de errores en los resultados del test de MoCA y el GDI para pacientes y controles

Dominios individuales de la prueba MoCA	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	Valor- p
Dominio visuoespacial / ejecutivo			
TMT B	13 (52%)	5 (20%)	0.01
Copia del Cubo	10 (40%)	7 (28%)	0.37
Test del Reloj	12 (48%)	12 (48%)	1.00

Dominio identificación	5 (20%)	4 (16%)	0.71
Dominio atención			
Serie de Números	13 (52%)	10 (40%)	0.39
Ejecución continua	8 (32%)	4 (16%)	0.18
Resta consecutiva	14 (56%)	12 (48%)	0.57
Dominio lenguaje			
Repetición frases	7 (28%)	2 (8%)	0.06
Fluidez fonológica	9 (36%)	2 (8%)	0.01
Dominio abstracción	17 (68%)	18 (72%)	0.75
Dominio recuerdo diferido	20 (80%)	23 (92%)	0.22
Dominio orientación	9 (36%)	6 (24%)	0.35
Total, MoCA**	22 (IQR 16-26)	22 (IQR 21-24)	-
Dominios individuales del DGI	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	Valor- p
Marcha	8 (32%)	2 (8%)	0.03
Marcha cambios de velocidad	7 (28%)	3 (12%)	0.15
Marcha con giro de la cabeza horizontal	18 (72%)	9 (36%)	0.01
Marcha con giro de la cabeza vertical	17 (68%)	4 (16%)	<0.001
Marcha y giro de 180°	9 (36%)	3 (12%)	0.04
Pasos sobre obstáculo	8 (32%)	5 (20%)	0.33
Pasos alrededor de obstáculos	9 (36%)	5 (20%)	0.20
Escaleras	14 (56%)	7 (28%)	0.04
Total, GDI**	21 (IQR 19-23)	23 IQR (21-24)	-

n (%), p: Chi-cuadrado

Valores significativos: $p < 0.05$

**Mediana (IQR: Rango intercuartilico)

De forma adicional, se realizó un análisis posterior del MoCA según los valores normativos para población colombiana en pacientes con DCL cuyos rangos están entre $\geq 22 - 30$ considerado sin deterioro y por debajo de 21 (< 21) con deterioro cognitivo leve (Tabla 6). En la muestra total (pacientes y controles) se obtuvo que 21 sujetos (42%) se consideraban con DCL y 29 sujetos (58%) no tenían compromiso cognitivo. A pesar de tener diferencias entre la frecuencia del DCL en la población pacientes comparados con los controles, éstas no fueron significativas

($p=0.39$). La distribución de las puntuaciones totales según las medianas se muestra en la Figura 8.

Tabla 6. Puntaje total del test de MoCA según valores para deterioro cognitivo leve (DCL) en población colombiana

Test de MoCA	General (n=50)	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	Valor-p
Con DCL	21 (42)	9 (36)	12 (48)	0.39
Sin DCL	29 (58)	16 (64)	13 (52)	

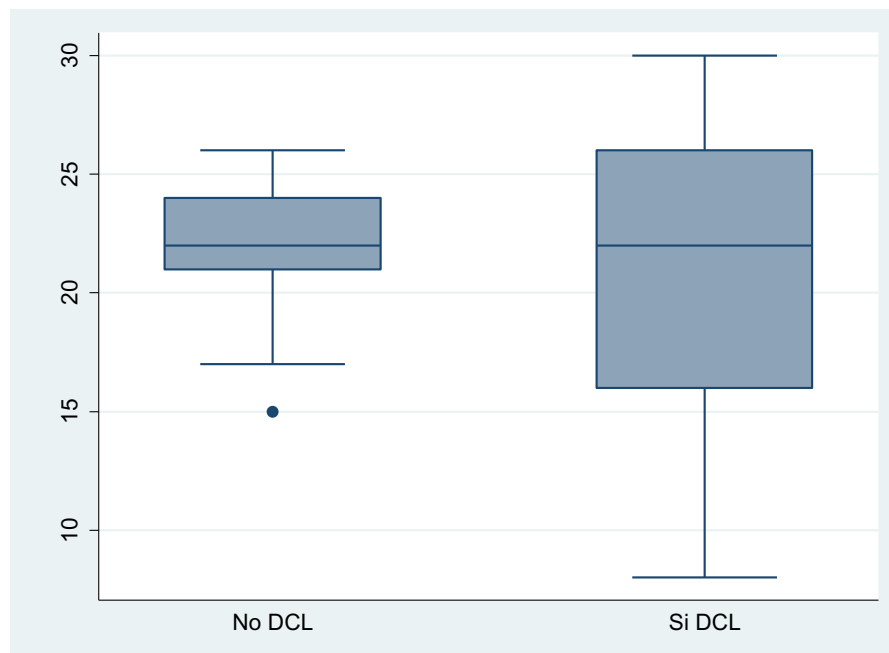


Figura 8. Distribución de puntajes del test de MoCA según valores normativos para deterioro cognitivo leve en población Colombiana (Pedraza et al., 2016).

Igualmente, se realizó un análisis para el puntaje total del GDI, según los valores normativos descritos para la prueba: <19 se cae, $19-22$ riesgo de caída y >22 sin riesgo de caídas. En la Tabla 7 se muestran los resultados para toda la muestra (7 sujetos (14%) con caídas, 20 (40%) con riesgo de caída y 23 (46%) sin riesgo de caídas. Al hacer las comparaciones entre grupo, se obtuvieron diferencias en las puntuaciones principalmente en los valores entre $19-22$ con riesgo de caída (8

(32%) controles y 12 (48%) pacientes, así como con caídas, 1 (4%) control frente a 6 (24%) pacientes. La puntuación total del GDI obtuvo diferencias significativas entre los grupos ($p=0.024$). La distribución de las puntuaciones totales según las medianas se muestra en la Figura 9.

Tabla 7. Puntaje total del Índice dinámico de la marcha (DGI) según valores para clasificar riesgo de caída

Test de MoCA	General (n=50)	Pacientes (n=25)	Controles (n=25)	Valor-p
Caídas	7 (14)	6 (24)	1 (4)	0.024
Con riesgo de caída	20 (40)	12 (48)	8 (32)	
Sin riesgo de caída	23 (46)	7 (28)	16 (64)	

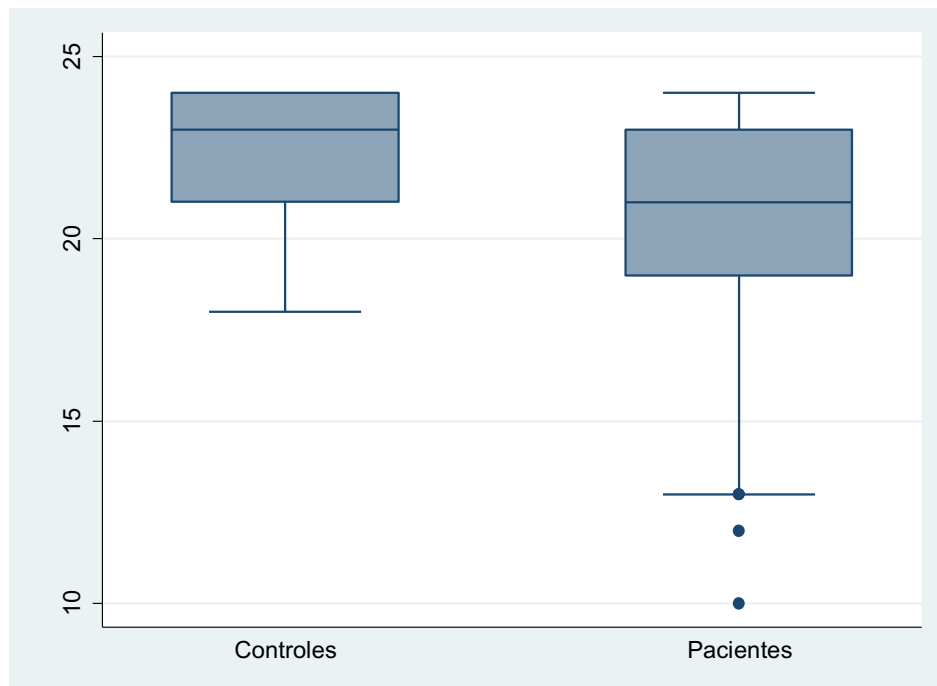


Figura 9. Distribución de puntuaciones de la muestra total según valores normativos para riesgo de caída: >22 no hay riesgo de caída, 19-22 riesgo de caída, <19 presenta caídas.

Los resultados en el cuestionario de congelamiento de la marcha reflejaron que la mayoría caminan lento, aunque son completamente independientes (48%), solo 6 pacientes necesitan algún tipo de asistencia para caminar (20%) por el riesgo de caída.

Según las puntuaciones por ítems y por grupos de edad se encontró que los grupos 60-66 años, 67-75 y 76-88 años perciben que durante el peor estado caminan más lento de lo normal, aunque sin necesidad de apoyo por bastón u otros implementos (Figura 10). En los mismos grupos de edad, las puntuaciones del ítem 3 también indican que los pacientes han experimentado en la última semana episodios de congelamiento al caminar, en los giros o al iniciar la marcha. Hay 3 sujetos entre el grupo 67-75 y 76-88 años que los episodios de congelamiento son muy raros (una vez a la semana) sin embargo, en el grupo 67-75 años hay dos sujetos que experimentan estos episodios alrededor de una vez al día (Figura 11). Los ítems 4, 5 y 6 se consideran útiles en la cuantificación de la duración de los episodios de congelamiento y titubeo tanto en la marcha como en los giros. Según los resultados del grupo de pacientes según la edad, la mayoría de los pacientes tardan 1 sgs para iniciar la marcha (ítem 5), tienen episodios entre 1 y 2 sgs para descongelarse (ítem 4), así como para el titubeo en la vuelta/giros (ítem 6). Es llamativo además que solo un paciente del grupo 67-75 años refiere tener episodios de congelamiento entre 11-30 sgs (ítem 4). Igualmente, para iniciar la marcha, 3 pacientes del grupo 60-66 años requieren más de 2 sgs y, en el titubeo en la vuelta 2 pacientes se tardan entre 3-10 sgs (ítem 6). (Figuras 12, 13 y 14).

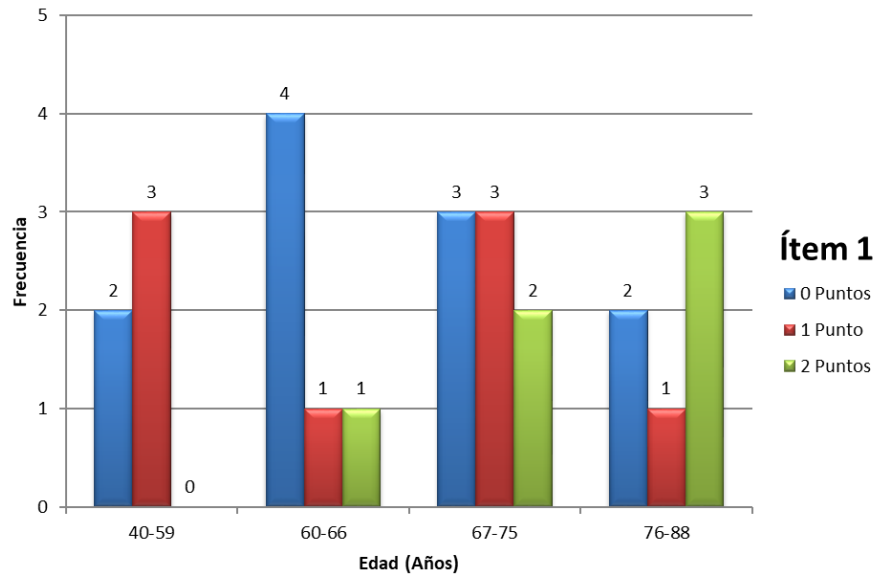


Figura 10. Frecuencia de puntuaciones ítem 1 en el grupo de pacientes en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)

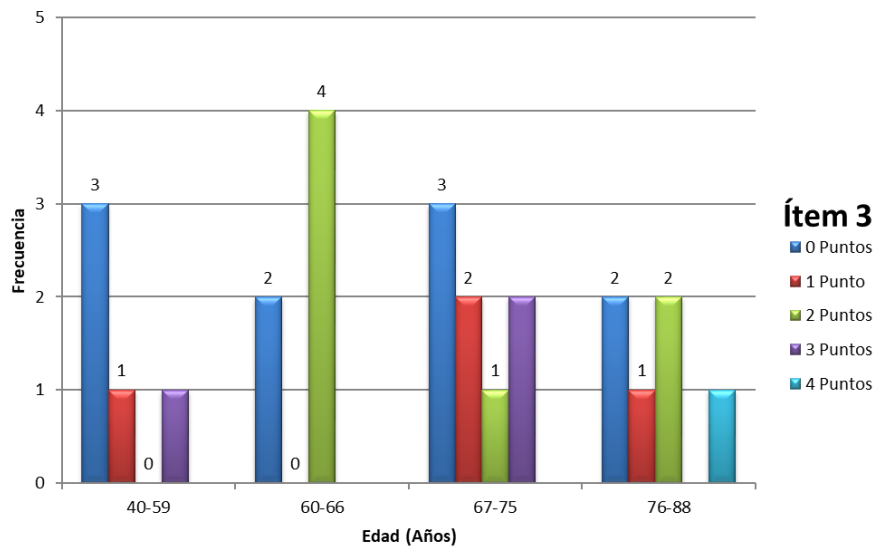


Figura 11. Frecuencia de puntuaciones ítem3 en el grupo de pacientes en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)

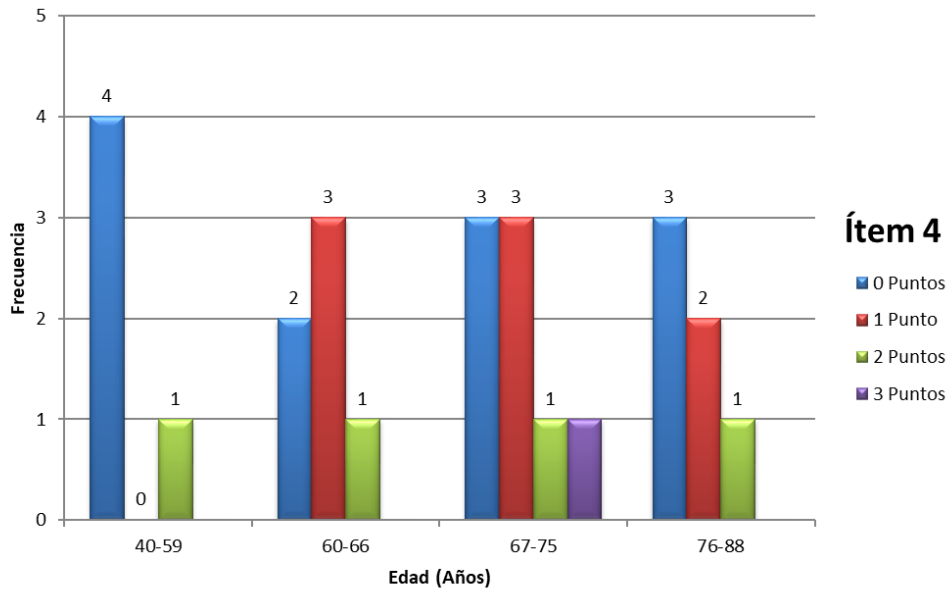


Figura 12. Frecuencia de puntuaciones ítem 4 en el grupo de pacientes en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)

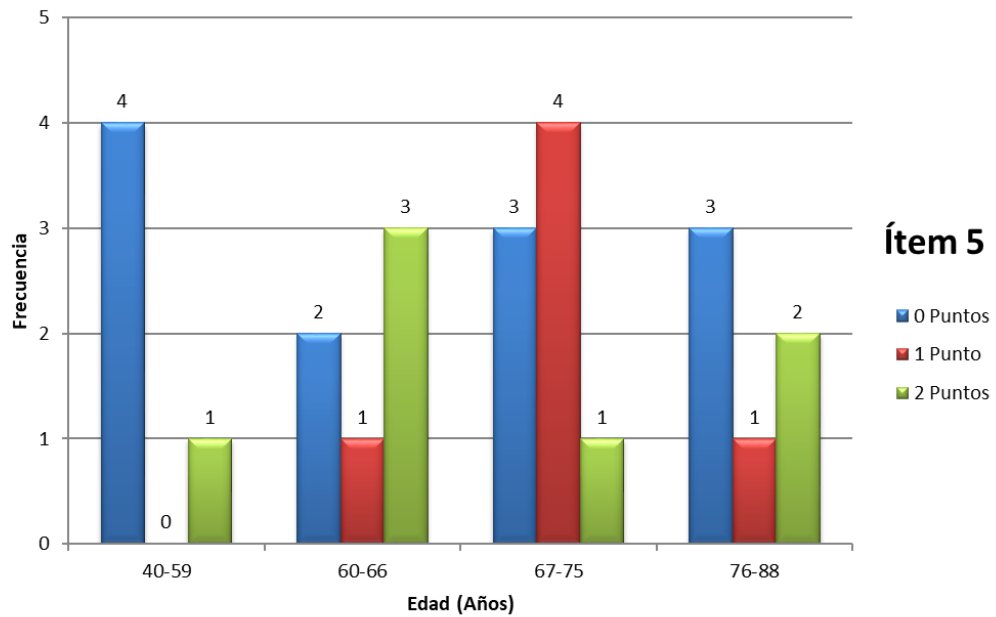


Figura 13. Frecuencia de puntuaciones ítem 5 en el grupo de pacientes en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)

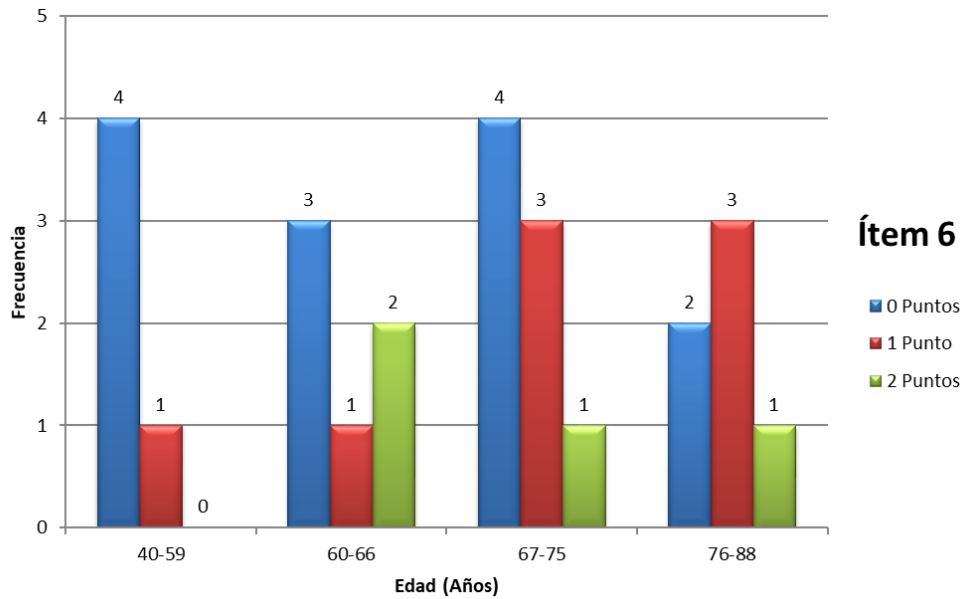


Figura 14. Frecuencia de puntuaciones ítem6 en el grupo de pacientes en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ)

La mediana de las puntuaciones totales por grupos de edad se presenta en la Figura 15. El grupo que mayor puntuación presenta es el de 60-66 años con una mediana de 8 (IQR 1-12) y quienes además tienen entre 3 y 7 años de enfermedad, problemas de balance y una MDS-UPDRS más alta (43 SD 13.8), lo que genera mayores problemas del dominio motor axial. El grupo de 76-88 años con una mediana de 7 (IQR 4-13) con la MDS-UPDRS alta (43.5 SD 8.8) y entre 1 y 9 años de enfermedad. Finalmente, el grupo de 67-75 años que presenta puntajes altos en los ítems individuales de este cuestionario tiene una mediana de 6 (IQR 2-9.5), 6 años de enfermedad (IQR 2-7) y mayor presencia de pacientes en estadio II de la escala Hoehn & Yahr.

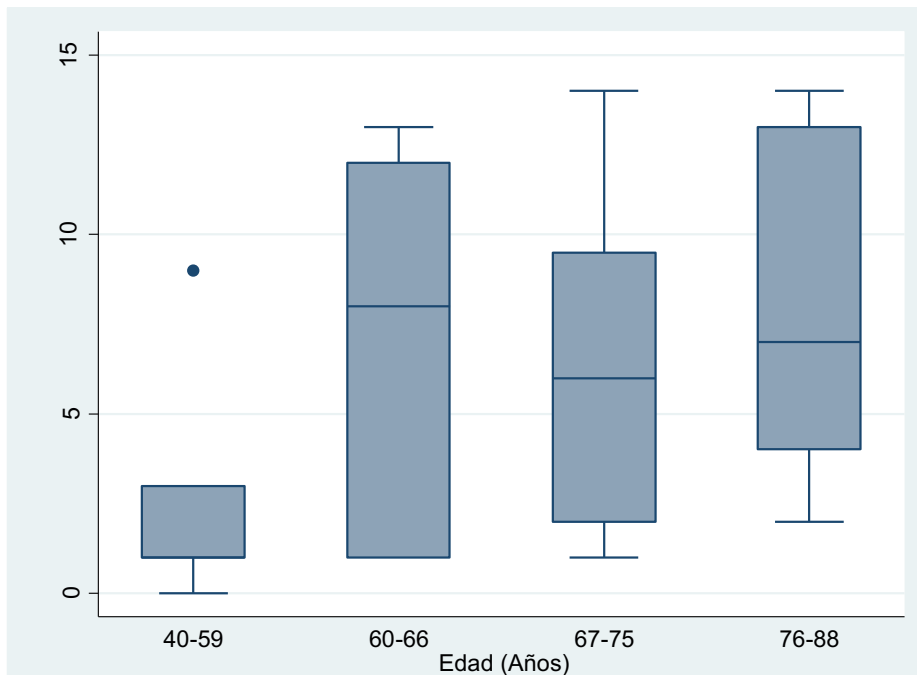


Figura 15. Distribución de las puntuaciones totales en el cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ) en el grupo pacientes

3.4 Desempeño de los pacientes en el test de MoCA y el GDI por grupos de edad.

Al comparar los resultados por grupos de edad de los pacientes en el desempeño del test de MoCA se observó una mayor frecuencia de fallas en el grupo entre los 76 y 88 años. Este grupo obtuvo la mediana total más baja (17, IQR 14-22) y presentó con mayor frecuencia fallas en los ítems individuales excepto en la copia del cubo, la resta consecutiva y el dominio de orientación. En la prueba de evaluación de recuerdo diferido se observó una tendencia al aumento de fallas conforme se incrementaba la edad de los pacientes. Los valores cero (0) indican que no se presentaron fallos en esos ítems.

En general, el grupo con mejor desempeño en la prueba del índice dinámico de la marcha fue el más joven con un puntaje de 22 (22-23), el grupo con peor desempeño fue el de los pacientes entre 67-75 años con un puntaje de 20 (14,5-21)

aún por debajo del grupo de edad más avanzada. Al comparar los ítems individuales se observó: entre los 40 y 59 años, la frecuencia más alta de fallas en la marcha con giro de la cabeza vertical (80%). Entre los 60 y 66 años la frecuencia más alta de fallas en la marcha sobre obstáculos (50%). Entre los 67 y 75 años la tasa más alta de errores en las pruebas de marcha con giro de la cabeza horizontal (87.50%), marcha con giro de 180 grados (62.5%) y desplazamiento en escaleras (75%). No se observaron puntajes comparativos altos en el grupo ente 76 y 88 años (Tabla 8).

Tabla 8. Frecuencia de errores en el desempeño del test de MoCA y GDI según categorías de edad grupo pacientes

PACIENTES				
FRECUENCIA DE ERRORES EN EL DESEMPEÑO DEL TEST DE MoCA				
	40-59	60-66	67-75	76-88
	n=5	n=6	n=8	n=6
Dominio visuoespacial / ejecutivo				
TMT B	3 (60%)	1 (16.67%)	5 (62.5%)	4 (66.67%)
Copia del Cubo	1 (20%)	2 (33.33%)	4 (50%)	3 (50%)
Test del Reloj	1 (20%)	0	6 (75%)	5 (83.33%)
Dominio identificación				
	1 (20%)	1 (16.67%)	2 (25%)	1 (16.67%)
Dominio atención				
Serie de Números	3 (60%)	1 (16.67%)	4 (50%)	5 (83.3%)
Ejecución continua	1 (20%)	2 (33.33%)	2 (25%)	3 (50%)
Resta consecutiva	4 (80%)	2 (33.3%)	5 (62.5%)	3 (50%)
dominio lenguaje				
Repetición frases	0	0	3 (37.5%)	4 (66.67%)
Fluidez fonológica	1 (20%)	1 (16.67%)	3 (37.5%)	4 (66.67%)
Dominio abstracción				
	2 (40%)	3 (50%)	6 (75%)	6 (100%)

Dominio recuerdo diferido	3 (60%)	4 (66.67%)	7 (87.5%)	6 (100%)
Dominio orientación	1 (20%)	2 (33.33%)	4 (50%)	2 (33.33%)
Total, MoCA**	24 (20-25)	26 (22-27)	19.5 (12-24.5)	17 (14-22)
FRECUENCIA DE PUNTAJES ALTERADOS INDICE DINÁMICO DE LA MARCHA (GDI)				
Marcha	0	2(33.33%)	3 (37.5%)	3 (50%)
Marcha cambios de velocidad	0	2 (33.33%)	3 (37.5%)	2 (33.33%)
Marcha con giro de la cabeza horizontal	3 (60%)	5 (83.33%)	7 (87.5%)	3 (50%)
Marcha con giro de la cabeza vertical	4 (80%)	4 (66.67%)	6 (75%)	3 (50%)
Marcha y giro de 180°	0	2 (33.33%)	5 (62.5%)	2 (33.33%)
Pasos sobre obstáculo	0	3 (50%)	3 (37.5%)	2 (33.33%)
Pasos alrededor de obstáculos	0	2 (33.33%)	4 (50%)	3 (50%)
Escaleras	1(20%)	4 (66.67%)	6 (75%)	3 (50%)
Total, GDI**	22 (22-23)	20.5 (19-21)	20 (14.5-21)	21.5 (12-24)

Los valores 0 hacen referencia a la ausencia de fallas en el ítem.

n (%),p: Chi-cuadrado

**Mediana (IQR: Rango intercuartilico)

Al comparar los resultados por grupos de edad se encontró una mayor proporción de fallas en el TMT-B de los pacientes en comparación con los controles para todos los grupos de edad. La frecuencia de errores en la copia del cubo fue mayor en los pacientes en todos los grupos excepto en el de 67 a 75 años. En los grupos menores a 66 años los controles fallan más que los pacientes en el test de reloj, esta tendencia se invierte entre los 67 y 88 años, grupo donde los pacientes presentaron una mayor frecuencia de fallas en la repetición de frases. En el dominio

del lenguaje, en general, los pacientes presentan más fallas en la fluidez fonológica en comparación con los controles.

En el dominio de atención, los pacientes presentaron mayores fallas en la serie de números, solos los grupos de 40 a 59 y 76 a 88 años mostraron diferencias relevantes en el ítem de ejecución continua con peores desempeños en el grupo pacientes. No se encontraron diferencias relevantes en el test de MoCA para las fallas en el dominio de identificación, orientación, abstracción y recuerdo diferido, en las últimas dos pruebas, el porcentaje de fallas fue alto para ambos grupos sin importar el grupo de edad.

Al comparar los resultados del índice dinámico de la marcha se observó un incremento de las fallas en la ejecución de la marcha sobre el nivel del suelo a medida que aumentaba la edad de ambos grupos, el desempeño siempre fue peor en el grupo de pacientes, una tendencia similar fue observada en la marcha con cambios en la velocidad. Sin importar el grupo de edad, en las pruebas de marcha con giro de la cabeza se observó una mayor tasa de fallas en los pacientes. En los grupos entre los 60 y 88 años se observó una mayor frecuencia de fallas en el grupo de pacientes para las pruebas de marcha con giro, marcha sobre y alrededor de obstáculos. El puntaje del índice dinámico de la marcha fue menor en los pacientes, excepto en el grupo de mayor edad.

3.5 Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros inferiores) en el grupo de pacientes y controles

Con relación a la variable velocidad, los resultados generales de la comparación de los tobillos entre los subtipos motores (TD y PIGD) refieren para el tobillo izquierdo, una mediana de 0.91 (IQR 0.82 – 1-07) para pacientes TD y para PIGD 0.81 (IQR 0.57-0.87). Los valores de los tobillos derechos para pacientes TD fueron 0.91 (IQR 0.85-1-02) y para PIGD 0.86 (IQR 0.56-0.91). Los resultados para ambos tobillos no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas lo que

justificó el manejo de la información de los pacientes como un grupo homogéneo en relación con los subtipos motores (Tabla 9).

Tabla 9. Velocidad de la marcha obtenidas con el Sistema de captura e-Motion en el grupo de pacientes con EP: subtipos motores

Variables	Tobillo izquierdo			Tobillo derecho		
	Pacientes TD	Pacientes PIGD	Valor-p	Pacientes TD	Pacientes PIGD	Valor-p
Velocidad	0.91 (IQR 0.82-1.07)	0.81 (IQR 0.57-0.87)	0.08	0.91 (IQR 0.85-1.02)	0.86 (IQR 0.56-0.91)	0.16

Mediana (IQR: rango intercuartílico), Valor p: test de *Kruskal-Wallis*

Velocidad en metros por segundo

Los valores obtenidos para la velocidad según los grupos estratificados por edad, demuestran que los pacientes entre 40-59 años tienen una diferencia en el tobillo izquierdo, con una mediana más baja 0.89 frente a los sujetos control 1.07 y un valor $p=0.051$, considerándose casi significativo. Adicionalmente, el grupo entre 60-66 años obtuvo diferencias en el tobillo izquierdo (pacientes 0.77 vs controles 1.08, $p=0.002$) y tobillo derecho (pacientes 0.85 vs controles 1.05, $p=0.04$), con valores p significativos para ambas extremidades (Tabla 10).

Tabla 10. Velocidad de la marcha obtenida con el Sistema de captura e-Motion en el grupo de pacientes con EP y el grupo control estratificado por edad

Grupos de edad	Tobillo izquierdo			Tobillo derecho		
	Pacientes	Controles	Valor-p	Pacientes	Controles	Valor-p
Velocidad grupo 40 a 59 años	0.89	1.07	0.051	0.89	0.90	0.59
Velocidad grupo 60 a 66 años	0.77	1.08	0.002	0.85	1.05	0.04
Velocidad grupo 67 a 75 años	0.84	1.12	0.12	0.86	0.91	0.22

Velocidad grupo 76 a 88 años	0.94	1.12	0.74	0.89	0.85	0.87
---------------------------------	------	------	------	------	------	------

**Mediana (rango intercuartílico), Valor p: test de *Kruskal-Wallis*

Valores significativos: $p < 0.05$

Velocidad en metros por segundo

Igualmente, se realizaron análisis según la asimetría clínica (de predominancia de la enfermedad) entre los grupos considerando para esto los análisis entre las extremidades derecha, izquierda o ambas, en el caso del grupo asimétrico. Los valores llamativos se obtuvieron entre el grupo de pacientes comparado con los controles en la velocidad izquierda ($p=0.004$) y derecha ($p=0.04$) mientras que para el grupo de asimetría derecha y simétricos no se obtuvieron valores estadísticamente significativos (Tabla 11).

Tabla 11. Velocidad de la marcha obtenida por el Sistema de captura eMotion en el grupo de pacientes con EP y controles estratificado por asimetría clínica

Asimetría Clínica	Grupo PD izquierdo (n=34)			Grupo PD derecho (n=22)			Grupo PD simétrico (n=4)		Valor- p
	Pacientes (n:17)	Controles (n:17)	Val	Pacientes (n:11)	Controles (n:11)	Val	Pacientes (n:2)	Controles (n:2)	
			or- p			or- p			
Velocidad Izquierda	0.86 (IQR 0.57- 0.97)	1.0 (IQR 0.92- 1.2)	0.0 04	0.82 (IQR 0.77- 0.92)	0.88 (IQR 0.84-1.3)	0.0 5	0.89 (IQR 0.75- 1.04)	1.2 (IQR 1.06- 1.41)	0.12
Velocidad Derecho	0.86 (IRQ 0.56- 0.9)	0.94 (IQR 0.88- 0.99)	0.0 4	0.91 (IQR 0.78- 0.94)	0.89 (IQR 0.8- 0.9)	0.6 9	0.85 (IQR 0.82- 0.88)	1.05 (IQR 0.96- 1.15)	0.12

Mediana (IQR: rango intercuartílico), Valor p: test de *Mann-Whitney*

Valores significativos: $p < 0.05$

Velocidad en metros por segundo

3.6 Características de las variables espaciotemporales de la marcha (miembros superiores) en el grupo de pacientes y el grupo control

Comparado con el grupo control, el grupo de EP tuvo reducciones significativas en la magnitud del balanceo (izquierda, $p = 0.002$; derecha, $p = 0.006$) y la velocidad de balanceo de los brazos (izquierda, $p = 0.002$; derecha, $p = 0.004$) y una ASA significativamente mayor ($p < 0.001$) (Tabla 12).

Tabla 12. Diferencias en las variables del balanceo de brazos medidos por el sistema de captura e-Motion para pacientes y controles

Variables	Muñeca izquierda (n=50)		Valor- p	Muñeca derecha (n=50)		Valor- p
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles	
Magnitud del balanceo	0.16 (IQR 0.08-0.2)	0.26 (IQR 0.17-0.33)	0.002	0.16 (IQR 0.09-0.24)	0.26 (IQR 0.20-0.34)	0.006
Tiempo de balanceo	0.99 (IQR 0.93-1.12)	1.09 (IQR 0.94-1.15)	0.17	0.98 (IQR 0.90-1.03)	1.05 (IQR 0.96-1.12)	0.17
Velocidad del balanceo	0.16 (IQR 0.08-0.2)	0.25 (IQR 0.18-0.29)	0.002	0.14 (IQR 0.09-0.21)	0.26 (IQR 0.18-0.31)	0.004
Variables	Pacientes		Controles		Valor- p	
Asimetría del balanceo	0.16 (IQR 0.09-0.23)		0.063 (IQR 0.03-0.08)		0.000	

Mediana (IQR: Rango intercuartilico), Mann-Whitney test

Valores significativos: $p < 0.05$

Velocidad en metros por segundo, Tiempo en segundos, Magnitud en metros.

El análisis de estratificación por edad se encontraron diferencias significativas para la ASA en el grupo entre 40 y 59 años ($p = 0,001$); este grupo tuvo el mayor porcentaje de pacientes en estadio I de Hoehn y Yahr (60%) y una duración más corta de la enfermedad. En el grupo de 60-66 años, se encontraron diferencias significativas para la magnitud del balanceo de brazos de manera

bilateral (izquierda, $p = 0,037$; derecha, $p = 0,001$) y la velocidad del balanceo del brazo derecho ($p = 0,01$); las diferencias en la velocidad del brazo izquierdo casi alcanzaron significancia estadística ($p = 0.054$). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de 67-75 años y 76-88 años (Tabla 13).

Tabla 13. Diferencias en las variables del balanceo de brazos medidos por el sistema de captura e-Motion para pacientes y controles según la categoría de edad

Variables	40-59 años (n=10)		Valor -p	60-66 años (n=12)		Valor -p	67-75 años (n=16)		Valor -p	76-88 años (n=12)		Valor- p
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles		Pacientes	Controles		Pacientes	Controles	
Magnitud izquierda	0.17	0.30	0.14	0.07	0.24	0.037	0.19	0.25	0.247	0.12	0.26	0.336
Magnitud derecha	0.19	0.25	0.36	0.14	0.32	0.001	0.17	0.23	0.354	0.19	0.27	0.336
Tiempo izquierdo	1.01	1.04	0.46	0.98	1.14	0.07	1.01	1.08	0.72	1.00	1.07	1.00
Tiempo derecho	0.99	1.10	0.58	0.99	1.03	0.74	0.99	1.05	0.72	0.97	1.04	0.26
Velocidad izquierda	0.17	0.27	0.14	0.07	0.24	0.05	0.18	0.27	0.20	0.13	0.21	0.33
Velocidad derecha	0.19	0.24	0.36	0.14	0.31	0.01	0.16	0.24	0.34	0.18	0.24	0.26
Coeficiente de asimetría	0.23	0.04	0.001	0.18	0.07	0.26	0.12	0.07	0.16	0.16	0.06	0.05

Mediana (IQR: Rango intercuartilico), Mann-Whitney test

Valores significativos: $p < 0.05$

Velocidad en metros por segundo, Tiempo en segundos, Magnitud en metros.

PD: Pacientes con enfermedad de Parkinson

Para el análisis por asimetría clínica, se comparó el lado más afectado de los pacientes con el mismo lado de los participantes del grupo control (Tabla 14). En el grupo de pacientes de predominio izquierdo, se encontraron diferencias significativas en la magnitud, la velocidad y la ASA del balanceo del brazo izquierdo. En el grupo de pacientes de predominio derecho, se encontraron diferencias

significativas en la magnitud, la velocidad y la ASA del brazo derecho. No se comparó el grupo simétrico debido al tamaño de muestra limitado. Al comparar la extremidad más afectada detectada por el sistema de captura con la identificada por los puntajes de la MDS-UPDRS parte III; los resultados mostraron que el dispositivo de análisis del movimiento reconoció de manera correcta el lado más afectado en el 80% de los pacientes.

Tabla 14. Diferencias en las variables del balanceo de brazos medidos por el sistema de captura e-Motion para pacientes y controles según la asimetría clínica del paciente

Variables	Asimetría clínica izquierda (n=26)		Valor-p	Asimetría clínica derecha (n=22)		Valor-p
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles	
Magnitud balanceo izquierda	0.10	0.26	0.001	0.20	0.27	0.32
Magnitud balanceo derecha	0.21	0.24	0.42	0.11	0.25	0.01
Tiempo de balanceo izquierdo	0.93	1.08	0.06	1.07	1.12	0.87
Tiempo de balanceo derecho	0.991	1.05	0.85	0.96	1.04	0.06
Velocidad del balanceo izquierda	0.10	0.23	0.001	0.19	0.26	0.49
Velocidad del balanceo derecha	0.19	0.26	0.29	0.12	0.23	0.02
Coefficiente de asimetría	0.16	0.06	0.01	0.25	0.08	0.002

Mediana (IQR: Rango intercuartilico), Mann-Whitney test

Valores significativos: $p < 0.05$

Velocidad en metros por segundo, Tiempo en segundos, Magnitud en metros.

3.7 Modelos logísticos

En el análisis bivariado se consideró que la edad, así como las 4 variables independientes medidas por los instrumentos clínicos tenían algún grado de asociación con la variable dependiente (enfermedad de Parkinson) por lo tanto, se tuvieron en cuenta para el proceso de selección de variables. Estas variables fueron: las puntuaciones totales de los instrumentos clínicos (test de MoCA y GDI) así como la velocidad de la extremidad Izquierda y el coeficiente de asimetría del balanceo de brazos (ASA). Se calcularon los OR y sus intervalos de confianza para la

interpretación y los resultados indicaron asociaciones entre la EP y la velocidad izquierda (OR 0.0100, p=0.0033), la variable ASA (OR 286015,3, p=0.0007) y GDI total (OR 0.7009, p=0.0049). No se encontró asociación con la puntuación total del test de MoCA (OR 0.9453, p=0.3655) así como con la edad (OR 1.0009, p=0.976). (Tabla 15).

Tabla 15. Modelo de regresión logística con todas las variables clínicas, la velocidad y la variable coeficiente de asimetría de las extremidades superiores durante la marcha

Variables	Pacientes	Controles	Valor-p	OR	INF	SUP
Edad	67.68± 9.58	67.76± 9.12	0.976	1.000951	0.9422424	1,063319
Velocidad Izq.	0.97 (0.86-1.14)	0.86 (0,75-0.97)	0.0033	0.0100958	0.0003895	0.2616993
ASA	0.063 (0.035-0.087)	0.164 (0.09-0.236)	0.0007	286015,3	79.448	1.03E+09
MoCA Total	21.92± 2.9	20.68± 6.13	0.3655	0.9453211	0.8381024	1.066256
GDI Total	23 (21-24)	21 (19-23)	0.0049	0.7009676	0.5290637	0.9287265

Mediante la selección de variables se obtuvo el mejor modelo tomando como criterio el valor de $p \leq 0.05$. El modelo resultante del proceso de selección de variables quedó con las variables: coeficiente de asimetría del balanceo de brazos (ASA) además del GDI total. Se conservó la variable edad debido a que clínicamente arrojó resultados diferenciales en cuanto al compromiso temprano de los pacientes con EP. Se calcularon los OR (Odds Ratio) y sus intervalos de confianza para la interpretación lo que indicó que el riesgo de tener EP es 2.62 veces mayor en sujetos que presentan el ASA mayor a 0.111 en tanto, el GDI total sería un factor protector (OR<1), disminuyendo el riesgo de tener EP por lo que entre mayor sea el puntaje en el GDI el riesgo de tener EP se disminuye. La variable edad no presentó asociaciones significativas en el modelo ya que tiene un intervalo de confianza que incluye un OR=1 (Tabla 16).

Para evaluar el modelo ajustado se realizó el test de Hosmer y Lemeshow (Tabla 17). Se puede concluir que el modelo final presenta un buen ajuste lo que indica que las 2 variables incluidas en el modelo logran explicar el compromiso temprano de pacientes con EP. Se considera consistente con el principio de parsimonia del modelo y finalmente se concluye que el modelo elegido es adecuado y tiene buen ajuste.

Para establecer el grado de acierto del modelo se evalúa el porcentaje de aciertos al evento por parte del modelo en comparación a los casos presentados. Se observa que este tiene un porcentaje de correcta clasificación global del 80% con una sensibilidad del 76% para identificar pacientes con EP con compromiso temprano y una especificidad de 84% para identificar verdaderos pacientes con EP. El área bajo la curva fue de 0.90 (Figura 16).

Tabla 16. Modelo logístico completo con las variables ASA y GDI_total

GRUPO	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	95% Conf. Interval
Edad	0.9724585	0.0437358	-0.62	0.535	0.8904073 – 1.062071
ASA	2.62e+0.7	1.41e+0.8	3.17	0.002	685.4937 – 1.00e+12
GDI_Total	0.5678602	0.1224164	-2.62	0.009	0.3721721 - 0.8664412
_cons	162231.2	1008282	1.93	0.054	0.8314461 – 3.17e+10

Tabla 17. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi cuadrado	Sig.
7.22	0.5130

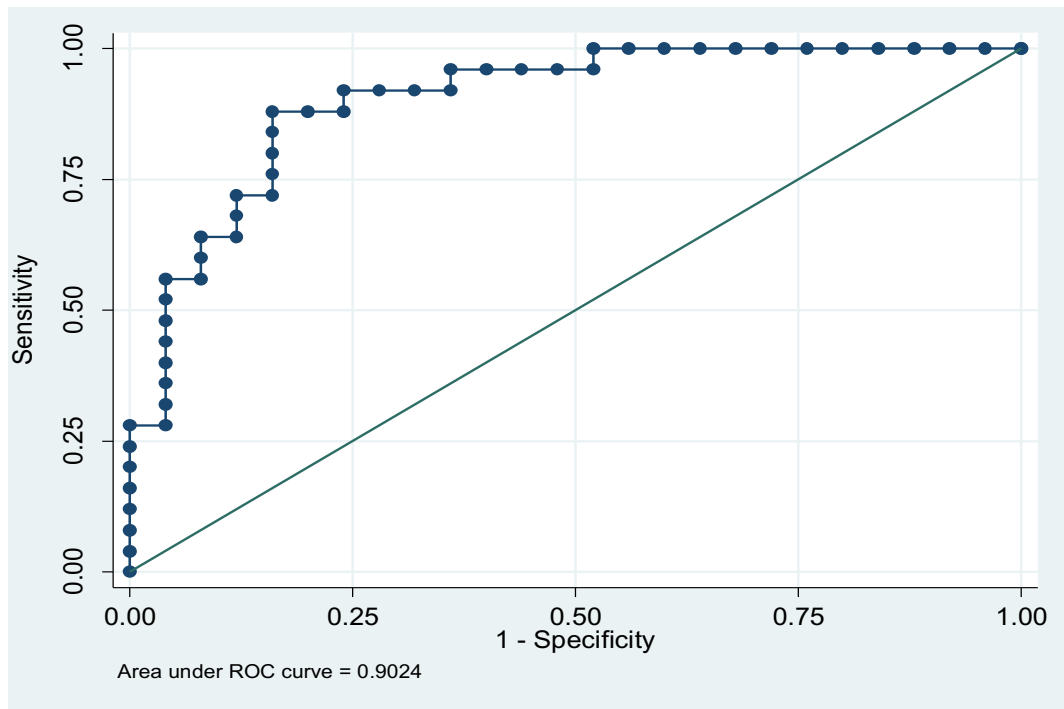


Figura 16. Curva ROC para el modelo logístico completo

CAPÍTULO 4

4 DISCUSIÓN

Para efectos de un adecuado análisis de los resultados se discutirán diferencialmente cada uno de ellos en función de la literatura revisada.

4.1 DIFERENCIAS EN LA COGNICIÓN ENTRE PACIENTES Y CONTROLES

La evaluación de los cambios cognitivos en los estadios tempranos de la enfermedad es un punto importante pues permite monitorear la progresión del deterioro de las funciones mentales, así como la relación que éste puede tener en función de otros síntomas motores. Igualmente, un aspecto esencial en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas como la EP es el seguimiento de los efectos de la medicación en los estadios avanzados de la enfermedad, lo que posibilita la modificación del tratamiento o la búsqueda de nuevas opciones de manejo. Los resultados generales del test de MoCA son acordes con lo planteado por Pedersen, Larsen Tysnes, & Alves (2013) quienes encontraron que el 20.3% de pacientes en estadios I y II cumplían con criterios de DCL-EP (209). Otros autores por su parte, han reportado una incidencia de DCL en pacientes con EP entre 19-38% lo que podría afectar las actividades diarias, así como las actividades de autocuidado, la conducción y la interacción social (210).

4.2 PUNTUACIONES DE COGNICIÓN GLOBAL: Test de MoCA

Los resultados en el test de MoCA sugieren que tanto los pacientes (22 IQR 19-23) como los controles (22.5 IQR 21-24) presentan deterioro cognitivo leve. El diagnóstico de DCL implica la presencia de una queja subjetiva de una o más habilidades cognitivas así como el deterioro de una o más habilidades cognitivas (medido por instrumentos neuropsicológicos) no obstante, un adecuado nivel de funcionalidad y una ausencia de demencia (211).

La disfunción cognitiva es frecuente en pacientes con EP y es relevante porque limita la calidad de vida, incrementa la carga de la enfermedad y está relacionada con el pronóstico. De esta forma, para lograr un manejo óptimo de los pacientes con EP la detección temprana de los déficits cognitivos es muy importante no obstante, si bien el test de MoCA ha sido recomendado como instrumento de tamizaje, también se ha planteado que el puntaje total no está basado en el poder discriminativo de cada una de las subpruebas de forma individual lo cual podría no ser necesariamente muy sensible para pacientes con EP (212).

En este orden de ideas, el aspecto más importante en este tipo de evaluación de la cognición global en el contexto de la atención primaria, consiste entonces en diferenciar que tipo de dominios presentan mayor dificultad con el objetivo de caracterizar en un nivel inicial, el perfil cognitivo de los pacientes con EP. Aunque se ha planteado que es importante diferenciar los cambios que se presentan en las habilidades funcionales de aquellos que ocurren en las actividades diarias en los pacientes con DCL, esta diferenciación resulta difícil. Lo anterior podría explicar por qué los resultados del test de MoCA no arrojaron diferencias significativas al comparar la puntuación total en los grupos de pacientes vs controles ($p=0.39$). Numerosos estudios que se han realizado con el fin de establecer el tipo de compromiso cognitivo en la EP, han planteado que los pacientes con EP pueden desarrollar demencia en relación con el progreso de la enfermedad así como las alteraciones cognitivas se correlacionarían con la gravedad de los síntomas motores (75). De esta forma, los pacientes en estadios inicial (Braak 1-2) no presentan quejas subjetivas y objetivas mientras que los pacientes en estadios finales (Braak 5-6) presentan alteraciones cognitivas importantes que alteran su funcionalidad, sugiriendo que la probabilidad de desarrollar demencia incrementa con los cambios neuropatológicos que caracterizan la progresión de la enfermedad (213).

Adicionalmente, según los análisis por grupos de edad, las puntuaciones totales del test de MoCA en los grupos entre 67 y 88 años son indicadoras de un compromiso en otros dominios como el lenguaje específicamente, en las pruebas

de repetición de frases y fluidez verbal fonológica. La mayoría de los errores cometidos en la prueba de repetición estaban asociados más a un déficit en el mantenimiento de la información en la memoria de trabajo que a un problema de lenguaje como tal (déficit ejecutivo). Estos resultados son acordes con los planteamientos que indican que en estadios tempranos de la enfermedad los pacientes presentan un perfil predominantemente frontal, con alteraciones no amnésicas y con déficits ejecutivos (75).

En estadios tempranos, la alteración cognitiva está caracterizada por cambios sutiles que no son generalmente detectados por el paciente o el profesional tratante. Las puntuaciones en memoria de todos los grupos de edades de los pacientes, para la frecuencia de errores en el recuerdo diferido (espontáneo), son homogéneas pues todos fracasan en este dominio (40-59 años con 60% de errores, 60-66 años con 66.67%, 67-75 años con 87.5% y 76-88 años con 100% de errores). Igualmente, los resultados en el grupo de controles también tienen mayor frecuencia de errores en el dominio de recuerdo diferido lo que indicaría que en este caso, no sería un dominio que pudiese diferenciar el déficit cognitivo entre grupos y que probablemente podría estar influenciado por otras variables como la edad. Estos resultados estarían en la misma línea de los resultados del estudio de Muslimovic et al. que sugieren que la mayoría de pacientes tuvo pobres desempeños en tareas ejecutivas, el 50% tenía además déficits visuoespaciales y el 45% tenía problemas de memoria (214).

4.3 DOMINIOS DEL TEST DE MoCA: ERRORES EN EL TMT B

Dado que se debería analizar la puntuación de cada una de las subpruebas para incrementar la utilidad diagnóstica, se realizaron análisis de la frecuencia de errores en todas las subpruebas sin embargo, en el dominio visuoespacial/ejecutivo fue el TMT B que reflejó mayor frecuencia de errores en el desempeño de los pacientes con EP al compararlos con los controles ($p=0.01$). Estos hallazgos son consistentes con otros autores quienes basados en los análisis de cada una de las subpruebas

han encontrado que la modificación de la puntuación total del test de MoCA para pacientes con EP, obtuvo mayor precisión diagnóstica en las subpruebas del TMT B y la copia de Reloj (212).

La ejecución del TMT parte B requiere flexibilidad mental, inhibición de respuesta, así como la ejecución de una tarea dual cognitiva-motora (215). La alteración de esta subprueba en el grupo de pacientes sugiere que estos sujetos exhiben déficits ejecutivos que pueden ser captados por instrumentos de tamizaje para la cognición global como el test de MoCA, incluso en estadios tempranos de la enfermedad. Estos resultados estarían en la misma línea de otros autores quienes han aportado evidencia de la heterogeneidad de los subtipos cognitivos, así como las diferentes tasas de progresión lo que sugiere la existencia de una “hipótesis dual”: por una parte, el subtipo fronto-estriatal, denominado ejecutivo especialmente asociado con la depleción dopaminérgica y el genotipo COMT el cual no es necesariamente, un perfil de progresión a demencia. El segundo subtipo, un perfil de disfunción cortical posterior con déficits en el lenguaje, la fluidez verbal semántica y la orientación visuoespacial, así como la copia de figuras. Este subtipo que se asocia con un perfil similar al relacionado con la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA), se le relaciona con circuitos no dopaminérgicos así como con el genotipo de la apolipoproteína épsilon 4 (ApoE4)(79). En este orden de ideas, la “hipótesis dual”, establece que hay pacientes que pueden presentar un perfil cortical posterior tipo EA, que propiciaría una tasa de progresión más rápida a una demencia (105).

Esta tipificación podría asociarse con algunos resultados de pacientes que aún en estadios tempranos, presentan perfiles de compromiso cortical como, por ejemplo, aquellos que fallan en subpruebas de denominación y lenguaje o incluso, en la tarea de recuperación de información de forma espontánea. Aunque actualmente, se ha considerado que el perfil clínico es predominantemente no amnésico (216) hay perfiles heterogéneos que pueden ser amnésicos o pueden

afectar un solo dominio. No obstante, los resultados son apenas una hipótesis en la medida que el test de MoCA es un instrumento de tamizaje que podría sugerir déficits, que para corroborarlos sería necesario una valoración neuropsicológica exhaustiva de nivel II (81).

Los resultados en el dominio ejecutivo y de atención, por grupos de edad como 40-59 años, 67-75 años y 76-88 años en tareas como el TMT B, en los de 40-59 años y 76-88 años en series de números (dígitos directos e indirectos) y la resta consecutiva, en los de 40-59 años y 67-75 años; podrían ser explicadas por la carga y progresión de la enfermedad, en este caso los pacientes entre 67 y 88 años presentaban una mayor duración de enfermedad lo que podría relacionarse con mayor alteración cognitiva. Numerosas investigaciones han profundizado el déficit ejecutivo en estos pacientes y han asociado estas alteraciones con la pérdida de dopamina en el estriado que puede afectar las proyecciones al lóbulo frontal de tal forma que genera una disrupción en la red entre los núcleos de la base, el tálamo y la neocorteza. El funcionamiento ejecutivo, que entre otras pruebas se evalúa con el TMT B, se ha correlacionado con el volumen de la sustancia gris en el núcleo caudado bilateral, el giro temporal medio bilateral así como precúneo y el cerebelo (217). Igualmente, la severidad de los déficits ejecutivos se impacta por la progresión de la EP pues el dominio ejecutivo suele referirse a un amplio espectro de funciones cognitivas que se asocian con otras estructuras que no pertenecen al circuito fronto-estriatal como, por ejemplo, los lóbulos temporales.

4.4 DOMINIOS EN EL TEST DE MoCA: errores en la fluidez verbal fonológica

Los análisis entre grupos corroboran otro error frecuente que hace referencia a la disminución en la fluidez verbal fonológica ($p=0.01$), la cual es considerada como un déficit ejecutivo. Este tipo de pruebas requieren un tiempo específico para generar palabras cuya búsqueda debe cumplir con unos criterios específicos (generalmente, no deben ser palabras derivadas, nombres propios y lugares), y se

consideran medidas de la flexibilidad cognitiva, así como de la estrategia de búsqueda. Los hallazgos en esta investigación se relacionan con estudios recientes que han reportado que hay diferencias entre pacientes con DCL-EP y sin DCL, en tareas como la fluidez verbal fonológica pero no en las de categorías semánticas (218). Igualmente, otros estudios han reportado hallazgos similares en los test de fluidez verbal fonológica (219).

La frecuencia de errores en estas tareas soporta la idea de que el TMT B y la fluidez verbal fonológica dependen de redes de atención ejecutiva. En este orden de ideas, si se tienen en cuenta los déficits ejecutivos en el grupo pacientes se podría pensar en una perspectiva interesante que ha sido planteada por Ferreira Barbosa et al. quienes reportaron una fuerte correlación entre el desempeño de pacientes con EP en el TMT B y los test de fluidez verbal fonológica sugiriendo que una ejecución dual es importante para ambas tareas pues los componentes motores del trazado en el TMT parte B y la fluidez verbal podrían competir en las fuentes relacionadas con el componente cognitivo (seguir la secuencia en el TMT B, así como recordar palabras en la fluidez verbal). En este orden de ideas, las tareas de fluidez verbal demandan coordinación motora, velocidad, inhibición de palabras y flexibilidad mental para la selección de palabras (96). Otros estudios han mostrado que la fluidez verbal fonológica en pacientes con EP en estadios tempranos, se asocia con el volumen de la sustancia nigra (219).

A pesar de que actualmente se ha clasificado de forma exhaustiva el tipo de compromiso que presenta el paciente con EP, poco se ha comprendido de la fisiopatología que subyace a este tipo de deterioro. Los déficits se han relacionado predominantemente con circuitos dopaminérgicos y colinérgicos los cuales interactúan e impactan selectivamente en diferentes funciones cognitivas generando perfiles clínicos heterogéneos (172). La detección de factores de “riesgo” en estadios tempranos de la enfermedad es uno de los puntos más importantes

para optimizar el manejo clínico, así como para progresar en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

4.5 DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en la estabilidad postural dinámica

Se ha descrito que pacientes con EP presentan déficits ejecutivos que pueden afectar los mecanismos de integración sensorial, así como el planeamiento motor que son requeridos para mantener el balance durante tareas dinámicas como la caminata (220). Los resultados en tareas como el GDI sugieren que pacientes en estadios tempranos muestran un perfil de alteraciones en tareas que requieren ajustes posturales y de estabilidad como los giros de 180 grados ($p=0.047$) y el ascenso-descenso de escaleras ($p=0.04$) así como en los ítems de marcha con giro de la cabeza horizontal ($p=0.01$) y giro de la cabeza vertical ($p<0.001$) que se asocian con los sistemas de coordinación entre las entradas sensoriales y la ejecución de tareas motoras simples como caminar. Estos hallazgos son consistentes con otros autores que plantean que en estadios tempranos de la enfermedad se presentan síntomas como la inestabilidad postural, así como una disociación entre el tronco y los movimientos de los brazos durante la marcha. Igualmente, ante la demanda funcional (girar la cabeza, frenar súbitamente y girar) los pacientes disminuyeron la velocidad al caminar durante la prueba, generando un factor de inestabilidad que promovía la necesidad de parar para realizar el ajuste postural necesario para continuar caminando probablemente garantizando la interconexión del sistema visual, vestibular y postural, para la correcta retroalimentación con la adaptación a los continuos cambios propuestos (221).

4.6 DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en los mecanismos de integración sensorial

Según los análisis intragrupo estratificados por edad demuestran que los pacientes que mayores dificultades tienen para realizar ajustes posturales son los del grupo 40-59 años (3 pacientes giro horizontal y 4 vertical), 60-66 años (5 pacientes giro horizontal y 4 vertical) y 67-75 años (7 pacientes giro horizontal y 6 vertical). Es llamativo pues los pacientes de menor edad presentan puntuaciones de la MDS-UPDRS bajas además del puntaje total del GDI y del FOGQ en puntuaciones aceptables para los años de enfermedad (1 IQR 0-2). Estos resultados son acordes con estudios transversales que han reportado cómo los pacientes en estadios tempranos presentan un compromiso subclínico de postura dinámica lo que se considera un factor de riesgo para las caídas, así como el mayor predictor de la velocidad de la marcha (14,222). Igualmente, son más proclives a disminuir la velocidad, así como acortar la longitud de los pasos debido a demandas dadas en tareas simples. Caminar por un corredor es una tarea sencilla que está controlada por los circuitos de los núcleos de la base, los cuales están afectados en estos pacientes. Las demandas cambiantes como por ejemplo girar la cabeza horizontal y/o vertical o girar 180° sobre su propio eje, deben ser identificadas o procesadas por las entradas sensoriales, los cuales ajustan el centro de gravedad para responder con la demanda planteada. En este sentido, cuando hay déficits en la interpretación y la integración de estos sistemas sensoriales es cuando se precipitan las caídas (223). Para pacientes entre 60 y 75 años, los resultados por el contrario podrían explicarse además por las características clínicas pues son dos grupos que presentan mayor presencia de pacientes en estadios II, 6 pacientes y 7 pacientes, respectivamente. Igualmente, las puntuaciones del grupo 60-66 años en la MDS-UPDRS fue de 43 (SD 13.8) y el FOGQ 7.1 (SD5.2) lo que indicaría que los sujetos presentan mayor compromiso en la esfera motora, así como presencia de alteraciones para la marcha como episodios de titubeo y congelamiento, lo que igualmente precipita las caídas y genera el “miedo a caer”.

4.7 DIFERENCIAS EN EL BALANCE: alteración en las escaleras

Otro ítem que también evidenció déficits en los pacientes con EP fue el ascenso-descenso de escaleras ($p=0.04$). Se ha descrito que las limitaciones en este tipo de tareas es uno de los indicadores de discapacidad y declive funcional considerándose crítico para la pérdida de independencia. Igualmente, la prueba de ascenso-descenso de escaleras es una tarea de locomoción compleja para los adultos mayores pues demanda varios sistemas que pueden estar deteriorados con la edad (somatosensorial y musculoesquelético, por ejemplo) (224). No obstante, el resultado del grupo pacientes sugiere que aún en estadios tempranos pueden evidenciarse discretas limitaciones en actividades tan básicas como el ascenso-descenso de escaleras. Pacientes con EP pueden tener alteraciones en el balance dinámico que implica el ajuste del centro de masa ante tareas cambiantes y en especial, las escaleras que se han asociado con la inestabilidad postural la cual se relaciona con la rigidez en el tronco (225). Adicionalmente, fue evidente que los pacientes se sentían más seguros cuando se tomaban del pasamanos lo cual podría asociarse con la mejoría del ritmo que se ha descrito cuando los pacientes con EP usan una baranda horizontal como una señal visual estática que puede ser efectiva para disminuir los síntomas motores que estos experimentan (226).

Los análisis intragrupo indican que la mayor dificultad para las escaleras la presentan los pacientes entre los 60 y 75 años, quienes tienen 6 años de enfermedad además de las puntuaciones en la MDS-UPDRS y la presencia de episodios de congelamiento (FOGQ). De forma llamativa, en el grupo de 67-75 años esta diferencia también estaría en función de la mayor presencia de mujeres (5 pacientes 62.5%) pues se ha reportado que en tareas como GDI el ítem de escaleras es sensible para detectar diferencias entre hombres y mujeres pues éstas últimas tenían mayor necesidad de usar la baranda horizontal para el ascenso-descenso de escaleras (227). Tal como se observó en el desempeño de pacientes en el GDI en el ítem 1 de marcha, estos requieren más tiempo y más pasos para girar (174). Estos resultados tendrían relación con otros autores que sugieren una relación entre síntomas motores, alteraciones de la marcha y actividades de la vida

diaria (AVD) en pacientes con EP siendo los episodios de congelamiento (163), la inestabilidad postural, la hipocinesias en la marcha durante los giros y en la caminata en línea recta fueron las principales alteraciones de la marcha asociadas con una actividad limitada.

4.8 LA RELACIÓN ENTRE BALANCE Y COGNICIÓN

De forma general, alteraciones en el control postural y la variabilidad también pueden evidenciarse en pacientes con EP sin presencia de deterioro demencial. Este tipo de control es un componente esencial de la marcha así como el dominio del paso pues hay una estrecha implicación de las redes corticales usadas para mantener el control en la postura por la activación de redes de atención ejecutiva (180). En el caso del grupo pacientes los resultados indican un DCL-EP así como unos déficits importantes en el dominio del balance dinámico aunque ellos no tengan una queja establecida sobre dificultades en la autonomía funcional. Se ha planteado, que esta relación puede estar exacerbada por los episodios de congelamiento dado que hay un subgrupo de pacientes que tienen un peor desempeño en tareas de habilidades visuoespaciales comparados con aquellos que no los han tenido lo cual podría estar relacionado con un decremento en la sustancia gris en áreas corticales posteriores (181). Igualmente, hay estudios transversales de asociación entre marcha y cognición en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad que han demostrado que la disminución en la estabilidad de la marcha tiene una fuerte correlación con un declive en la habilidad visuoespacial (61), un peor desempeño en tareas de atención sostenida se asocia con disminución en la velocidad (176), pacientes con mejores desempeños en tareas de atención se asocian con el dominio de paso así como un mejor control postural y memoria operativa (177).

4.9 DIFERENCIAS EN LA MARCHA: la velocidad en los estadios tempranos.

La variable velocidad ha sido la más usada para establecer diferencias entre sujetos normales y pacientes con enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Parkinson. En este caso, se seleccionó esta variable debido a que uno de los síntomas cardinales de la enfermedad es la bradicinesia lo que significa una lentificación global del movimiento. La habilidad para caminar, mantener el balance dinámico y estático así como realizar las transferencias motoras como levantarse de una silla se considerarían críticos para lograr una movilidad funcional.

Los resultados indican que la velocidad fue una de las variables que permitió diferenciar entre pacientes y controles cuando se hicieron los análisis estratificados por edad y por asimetría clínica. En este caso, la velocidad hace referencia a la integración del movimiento de las piernas y los brazos, sin embargo, se consideraron los miembros inferiores como los determinantes en el desplazamiento.

Los análisis de la velocidad global estratificados por edad arrojaron diferencias significativas en el grupo 60-66 años en ambas extremidades. Estos hallazgos son acordes con autores que plantean que la velocidad está afectada por los años de enfermedad, las puntuaciones altas en la MDS-UPDRS, la alteración en el balance dinámico (GDI) (228) así como la presencia de episodios de congelamiento (FOGQ). Un punto importante a tener en cuenta es en relación con la edad pues los resultados en los grupos entre 67 y 88 años no arrojaron diferencias significativas. En relación con esto, se ha planteado que si bien la velocidad es el aspecto más sensible para medir en población adulta pues se considera un resultado del declive que se presenta con el envejecimiento, también es importante tener en cuenta que la lentificación en la marcha puede estar asociada a diferentes factores entre los que se incluyen algunos de riesgo, como la hipertensión arterial (HTA), así como los cambios en la integridad cerebral relacionados con la edad (115). Sin embargo, de todas las características que se han usado para describir la

marcha, la velocidad ha sido la más utilizada para evaluar, discriminar y predecir medidas a través del curso de la vida puesto que posee unas fuertes propiedades clinimétricas (116).

En el análisis por extremidad y asimetría clínica según el grupo de pacientes, reportaron resultados consistentes con el carácter asimétrico de la EP pues se obtuvo una menor velocidad en el miembro inferior izquierdo ($p=0.000$), lo cual podría ser explicado no solamente en función de la bradicinesia, sino también en relación con la asimetría que caracteriza el inicio de la enfermedad (17 izquierdos comparados con 11 derechos y 2 simétricos).

4.10 RELACIÓN ENTRE VELOCIDAD Y COGNICIÓN

Los resultados en velocidad así como el perfil disejecutivo de los pacientes estaría en relación con otros hallazgos donde la velocidad en la marcha ha demostrado mayor correlación con disminución en puntuaciones de función ejecutiva así como la disfunción ejecutiva ha sido asociada con alteraciones en el dominio de paso en pacientes con EP al compararlos con sujetos sanos (14,178). Se asume que los pacientes en estadios tempranos ya presentan una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra la cual impacta las conexiones con la corteza prefrontal además de otros neurotransmisores que han sido descritos en esta relación como la acetilcolina que media procesos atencionales hacia la corteza prefrontal y los cuales han sido fuertemente asociados con la lentificación en la velocidad de la marcha (179). En esta misma línea, esto podría relacionarse con estudios de seguimiento que han establecido cómo la velocidad es el factor principal en la correlación con la movilidad y las medidas de la cognición global como la memoria, el funcionamiento ejecutivo y la velocidad de procesamiento (166). El solo hecho de movernos hace que el sistema requiera de una serie de procesos cognitivos que se anticipan y adaptan al entorno mientras que se mantiene un control postural y una coordinación motora (167).

La interdependencia entre movilidad y cognición puede ser más fuerte al tener en cuenta variables como la edad, de tal forma que la necesidad de monitorear los cambios en la esfera cognitiva es esencial para compensar los déficits asociados con el envejecimiento en el sistema sensoriomotor (169). En este caso, al ajustar los resultados por edad, no se obtuvieron diferencias significativas en la velocidad entre los sujetos mayores de 66 años lo cual podría ser explicado por otros estudios que han establecido que la velocidad de la marcha decrece en función de la edad (229). Adicionalmente, se han descrito cambios dependientes de la edad que pueden estar relacionados con las alteraciones descritas en pacientes con EP (230) lo que podría dificultar el análisis de la marcha en el grupo de sujetos mayores de 66 años. En este orden de ideas, se podría considerar que una combinación de características clínicas además de la marcha podría tener una mayor especificidad en cuanto al establecimiento de factores predictores del deterioro cognitivo en pacientes con EP.

Sin embargo, para los grupos menores de 66 años los hallazgos son acordes con otros autores que han planteado que la marcha de pacientes con EP está caracterizada por tener un elevado tiempo en los ciclos de la marcha, una gran cantidad de pasos en poca distancia y una longitud del paso más corta, todo esto en relación con la lentificación en la marcha (231). La diferencia encontrada en el grupo de 60-66 años podría ser explicada por un valor extremo para este grupo que se caracterizaba por ser un paciente con subtipo PIGD, asimetría izquierda y con 14 años de enfermedad. En este sentido, se ha descrito que las alteraciones de la marcha son más frecuentes en pacientes con subtipo PIGD pues presentan mayor compromiso en la deambulación lo cual se ha correlacionado con la velocidad, la disminución de la velocidad en los giros y el incremento en la longitud del paso y el temor a las caídas (184), lo que generalmente es común en estos subtipos de la enfermedad por la pérdida del control postural. No obstante, es importante aclarar que no se encontraron diferencias significativas entre los subtipos motores por lo que se decidió continuar con los análisis entre pacientes comparados con controles.

En este orden de ideas, es también importante establecer que actualmente al considerarse que la marcha puede ser un indicador de deterioro cognitivo es probable que no se encuentren diferencias exclusivas en este dominio y que sea necesario complementar con instrumentos de valoración de la cognición de tal forma que puedan caracterizar el cuadro de deterioro motor que puede presentar un sujeto mayor de 66 años (23).

4.11 DIFERENCIAS EN LA MARCHA: balanceo de los brazos

Existe una relación importante entre el balanceo de los brazos y las variables de la marcha específicamente la velocidad y la estabilidad. La disminución del balanceo de los brazos durante la marcha compromete la estabilidad pues se ha visto que es importante para el balance en el momento angular del cuerpo, así como para la reducción del desplazamiento lateral del centro de masa (135). Los resultados en los análisis de miembros superiores confirmaron que la cinemática del balanceo de los brazos difiere significativamente entre los pacientes y los controles: los pacientes con EP mueven sus brazos más lentamente, con mayor rigidez y de manera más asimétrica que los controles (138). La bradicinesia global y la rigidez de sus extremidades limitan la movilidad de los brazos lo que reduce muy probablemente la magnitud y la velocidad de la muñeca durante los ciclos de balanceo durante la marcha. A pesar de esto, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo empleado por cada muñeca para hacer un ciclo de balanceo de brazos; esto puede explicarse porque las muñecas de los pacientes con EP viajan distancias más cortas, compensando así los movimientos más lentos de sus brazos. En este mismo sentido, los hallazgos son consistentes con otros estudios que plantean que los pacientes con EP presentan bradicinesia e hipometría relacionadas con la reducción de la velocidad y la amplitud del movimiento, lo que afecta las variables de la marcha puesto que estos pacientes presentan una reducción en los grados de libertad del tronco y los movimientos de los brazos que

se observan al considerar el patrón del movimiento como un bloque. Por lo que este patrón reduce la demanda de control de los segmentos superiores (cabeza, brazos y tronco) como un modelo de péndulo invertido lo que incrementa la demanda del control del centro de masa (19).

Con relación a las diferencias entre las extremidades obtenidas en las variables espaciotemporales es importante establecer que la EP tiene un comienzo asimétrico que es observable y valorado clínicamente en todos los pacientes en estadios tempranos. Este tipo de asimetría clínica estaría igualmente relacionada con los patrones de marcha que se ven afectados con el envejecimiento y en especial en la EP, en la medida que la coordinación bilateral de la locomoción es esencial para garantizar una movilidad eficiente (232). Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes demuestran una mayor frecuencia de asimetría clínica en el miembro inferior izquierdo así que los hallazgos en la comparación entre los miembros inferiores fue el esperado. En este orden de ideas, la asimetría clínica estaría relacionada con el estadio de la enfermedad así como con el lado del cuerpo donde se inician los síntomas de la misma (233).

4.12 DIFERENCIAS EN LA MARCHA: asimetría en el balanceo de brazos

Un aspecto característico del grupo pacientes fue la asimetría en el balanceo de los brazos que incluso, ha sido también descrita en sujetos sanos, sin embargo, la asimetría puede ser mucho más grande en condiciones patológicas como la EP (16,19). Los hallazgos indican que, al estratificar por edad, se encontraron diferencias significativas para la ASA en el grupo entre 40 y 59 años ($p = 0,001$) y esta diferencia podría estar relacionada con las características clínicas de este grupo pues tenía el mayor porcentaje de pacientes en estadio I de Hoehn y Yahr (60%) y una duración más corta de la enfermedad. No obstante, esta asimetría es particularmente difícil de evaluar dado que puede ser sutil y la edad puede provocar cierto grado de desbalance entre una extremidad y otra.

Los resultados confirmaron que la edad influyó en el movimiento de los brazos especialmente porque no se obtuvieron diferencias entre los grupos mayores de 66 años en las variables magnitud, velocidad y ASA. Llamativamente, en el grupo de 60-66 años se obtuvieron diferencias en la magnitud del balanceo de brazos de manera bilateral (izquierda, $p = 0,037$; derecha, $p = 0,001$), la velocidad del balanceo del brazo derecho ($p = 0,01$) aunque las diferencias en la velocidad del brazo izquierdo casi alcanzaron significancia estadística ($p = 0.054$). Este grupo tenía unas características clínicas importantes pues tenían puntuaciones de la MDS-UPDRS parte III altas (43 SD 13.8), queja de episodios de congelamiento en la semana anterior (7.1 SD 5.2) y, además, una mediana de años de enfermedad de 6 (IQR 3-7). En este orden de ideas, la variable ASA podría ser un indicador de compromiso temprano que se asociaría con pocos años de enfermedad.

Según los resultados descritos, la ASA se puede utilizar para diferenciar pacientes de controles en etapas tempranas de la EP (etapas I y II de Hoehn y Yahr) menores a 59 años. Podría pensarse que se observaron diferencias significativas en este grupo de edad porque la mayoría de los pacientes tenían una afectación motora asimétrica, no presentaban episodios de congelamiento y su balance dinámico estaba conservado (GDI), mientras que los controles no presentaban cambios significativos en la marcha asociados con el envejecimiento. Aunque algunos autores han propuesto que la asimetría clínica se mantiene a lo largo del curso de la EP (234), hay evidencia que sugiere que los pacientes con EP no pueden compensar estos cambios aumentando el balanceo del brazo menos afectado y, por lo tanto, su movimiento tiende a ser más simétrico a medida que la enfermedad progresa. Esto podría explicar por qué las diferencias en la asimetría fueron significativas solo en las etapas tempranas de la enfermedad, especialmente en pacientes con un diagnóstico reciente, como los del grupo de edad más joven (40-59 años).

4.13 ASIMETRÍA EN EL BALANCEO DE LOS BRAZOS Y ASIMETRÍA DE INICIO DE LA ENFERMEDAD

En los pacientes con EP de predominio derecho que se encontraban entre los 60 y 66 años la magnitud del balanceo del brazo y la velocidad de la muñeca derecha se redujeron significativamente. Aunque la velocidad de la muñeca izquierda no se redujo significativamente en los pacientes con EP de predominio izquierdo, ésta diferencia casi alcanzó la significancia ($p = 0,054$). Las diferencias marginales podrían explicarse por la distribución global de la asimetría clínica teniendo en cuenta que la mayoría de pacientes presentaban mayor compromiso motor del lado derecho. Aquellos sujetos con EP mayores de 67 años mostraron una ligera tendencia a tener una reducción en la magnitud y la velocidad del balanceo de los brazos en comparación con los controles, no obstante, estas diferencias no fueron significativas. La ausencia de significancia estadística en las comparaciones de este grupo de edad podría explicarse por la lentitud fisiológica de los movimientos de balanceo secundaria al proceso de envejecimiento lo que ha sido planteado en estudios de coordinación entre las extremidades y su relación con la estabilidad dinámica (235).

Es importante identificar el lado más afectado del paciente para complementar el diagnóstico, así como poder realizar un adecuado seguimiento y evaluar objetivamente la efectividad clínica de la terapia dopaminérgica pues la EP es por naturaleza, asimétrica. El dispositivo usado en este proyecto de investigación ha reportado recientemente la capacidad para diferenciar correctamente el lado más afectado, de acuerdo con los puntajes MDSUPDRS Parte III, en 20 de 25 pacientes (80%). Para los cinco pacientes en los que los dos métodos no concuerdan, solo dos tuvieron diferencias mayores a dos puntos en los puntajes MDS-UPDRS para cada brazo. En cuanto a la variable corte_ASA se concluyó que fue capaz de diferenciar correctamente a los pacientes de los controles en el 78% de los pacientes, con una especificidad del 84% (201). Los resultados de corte son

similares a los descritos por Kuhtz-Buschbeck et al (2008), quienes reportaron además que la asimetría del balanceo de los brazos fue independiente de los miembros inferiores, no obstante, se veía afectada por los cambios en la velocidad de la marcha (236).

4.14 LA EVALUACIÓN CLÍNICA Y LA UTILIDAD DEL SISTEMA eMOTION: BALANCE Y ASIMETRÍA EN EL BALANCEO DE BRAZOS

Finalmente, con base en los hallazgos reportados previamente sobre el desempeño en los test de cognición global y sobre la presencia de síntomas motores tempranos como la alteración del balance dinámico y la disminución del balanceo de los brazos, se propuso la construcción de un modelo de evaluación clínica complementada con el sistema eMOTION para identificar pacientes en estadios tempranos. En este sentido, se consideraron las variables GDI total, así como el coeficiente de asimetría los cuales fueron significativos y explicaban las diferencias entre los pacientes y los controles. El valor de corte que se consideró para la variable coeficiente de asimetría fue de 0,11 basado en el punto de corte óptimo propuesto por Ospina et al (2018) para el sistema eMotion, que indicaba el punto con el mayor número de pacientes clasificados correctamente. Sin embargo, al incluir la evaluación del balance dinámico con el GDI en este proyecto, el valor de sujetos clasificados correctamente fue de 82% con una especificidad de 84% de tal forma que podría considerarse un apoyo en la detección temprana de la enfermedad, un complemento en el diagnóstico y/o seguimiento del tratamiento para toma de decisiones, en el contexto de la consulta externa. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios que establecen cómo la asimetría en el balanceo de los brazos se evidencia en estadios tempranos (19) así como la relación en el balanceo de los brazos podría afectar la estabilidad postural dinámica especialmente en la prevención de caídas (237) y la estabilidad de la marcha (238).

5 CONCLUSIONES

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo determinar los marcadores clínicos cognitivos y motores que caracterizan un compromiso temprano en pacientes con enfermedad de Parkinson, especialmente en el contexto de la atención primaria. Esta iniciativa es de utilidad en el manejo de la enfermedad pues permitiría definir el pronóstico, seguir el tratamiento e incluso, complementar el diagnóstico de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en estadios tempranos. Igualmente, este proyecto está en la línea de las propuestas actuales sobre la medicina de precisión en cuanto al uso de tecnologías que puedan apoyar la detección temprana así como el seguimiento de los pacientes en cuanto a la adherencia, la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento o manejo quirúrgico si es el caso (239).

Los hallazgos de este proyecto son consistentes con la literatura que indica que pacientes con EP exhiben un patrón de compromiso cognitivo sutil en los estadios tempranos que se caracteriza por no ser detectado fácilmente por los instrumentos de cognición global que se hacen rutinariamente en el examen clínico. En este sentido, se identificó mediante el análisis por ítems del test de MoCA, como las subpruebas como el TMT B y la fluidez verbal fonológica fueron sensibles al déficit ejecutivo que presentan los pacientes. Estos resultados indican que la interpretación de las pruebas de tamizaje cognitivo debe tener en cuenta no solo el puntaje total sino también las fallas en los ítems individuales puesto que podrían evidenciar alteraciones en dominios cognitivos diferenciales. Este tipo de análisis, representa una línea de referencia para la exploración posterior mediante el uso de pruebas Neuropsicológicas estandarizadas y adaptadas para pacientes con EP. Además, estos resultados permitirían realizar un seguimiento individualizado de los dominios que caracterizan la falla cognitiva del paciente, lo que posibilitaría proponer unas estrategias de rehabilitación más acertadas.

Por otro lado, el compromiso temprano de los sistemas de integración sensorial y motora que se ven implicados en el balance, arrojaron diferencias en tareas de marcha con demandas funcionales (giros de cabeza horizontal y vertical, parada con giro y las escaleras) indicando que el balance dinámico debería ser evaluado como parte fundamental del examen clínico en estos pacientes pues podría identificar factores de riesgo para caídas. Al mismo tiempo, la valoración de la frecuencia de episodios de congelamiento es también un aspecto esencial en el pronóstico del paciente, puesto que se ha asociado con el “*miedo a caer*” generando mayor impacto en la calidad de vida.

Si bien los resultados son acordes con la literatura, en cuanto a la disminución de la velocidad en la marcha de los pacientes al compararlos con los controles, los análisis por grupos de edad arrojaron similitudes en los grupos mayores de 67 años probablemente asociadas con otros factores de riesgo para la lentificación en la marcha como la edad o el deterioro cognitivo leve. Uno de los aportes de este proyecto, consiste en la propuesta de complementar la evaluación clínica con el uso del dispositivo eMotion, puesto que evidenció cómo la velocidad global según las extremidades inferiores, fue diferente entre los grupos y, además, estaba en estrecha relación con la asimetría de la EP, lo que aporta mayor objetividad en la caracterización del perfil motor.

Además, al entender que a la comprensión del fenómeno de la marcha y la enfermedad, subyace una interrelación entre miembros superiores e inferiores, se analizaron los patrones de balanceo de los brazos entre los grupos los cuales demostraron que había una asimetría mayor en el balanceo de los pacientes que fue particularmente llamativa pues estaba en relación con la asimetría de la enfermedad y también, en muchas ocasiones, no se evidenciaba una homogeneidad en el patrón de marcha entre miembros superiores e inferiores, lo que específicamente conllevó a pensar en el balanceo de los brazos como un indicador de compromiso temprano.

Teniendo en cuenta estos hallazgos y como propósito final, se propuso un modelo de evaluación que permitiera describir de forma objetiva el compromiso motor temprano. Como resultado, se consideró complementar el balance dinámico con el balanceo de los brazos, de tal forma que se evidenciaran los sutiles déficits de estos pacientes en estadios tempranos, y los cuales no suelen ser fácilmente detectables pues no se reportan dado que no impactan significativamente la marcha. Finalmente, los resultados indicaron que la implementación de dispositivos como el Kinect y el sistema eMotion dentro de la consulta clínica y especialmente para la atención primaria, fue útil para objetivar no solo las alteraciones motoras de los pacientes en estadios tempranos sino también, caracterizar un perfil de pronóstico teniendo en cuenta el balance dinámico, la existencia de episodios de congelamiento o, la presencia de déficits cognitivos. En particular, este tipo de propuestas permiten una apertura en el campo de la salud en cuanto al uso de dispositivos de bajo costo que permiten cuantificar y cualificar el perfil motor del paciente, de tal manera que podamos hablar realmente de una medicina de precisión.

6 RECOMENDACIONES

El principal objetivo de este proyecto fue identificar marcadores que caracterizaran el compromiso temprano de pacientes con EP a partir de marcadores clínicos cognitivos y motores. Específicamente para nuestro país, la regulación en salud es aún muy pobre con relación a la necesidad de la evaluación de la cognición para estos pacientes -especialmente en estadios tempranos- por lo cual, este proyecto se centró en proponer elementos sensibles y específicos que pudieran aportar en la valoración inicial en el contexto de la atención primaria de tal forma que permita direccionar de forma más personalizada a los pacientes en el manejo que el médico tratante y/o especialista hace.

Por otro lado, es importante establecer que no se consideraron los otros parámetros de la marcha ni otras articulaciones del sistema eMotion puesto que se seleccionaron las de mayor utilidad en la valoración de pacientes con EP en estadios tempranos.

Adicionalmente, el tamaño de la muestra fue pequeño lo que implica que los resultados obtenidos son un primer paso para plantear estudios posteriores con más pacientes que enfatizen en variables motoras y cognitivas de tamizaje en la valoración por consulta externa. Igualmente, este hecho afectó la comparación entre los subtipos motores (predominio tembloroso y marcha e inestabilidad postural), ya que no había suficientes pacientes en cada uno de los grupos.

En este proyecto se usaron valores de corte reportados en la literatura para la variable de corte del coeficiente de asimetría (ASA) para pacientes en estadios tempranos así que es útil considerar un tamaño de muestra más grande para evaluar y confirmar estos hallazgos.

En cuanto al desarrollo tecnológico del sistema eMotion es un sistema que requiere próximos avances en cuanto a la detección de algunos fenómenos de la marcha asociados a la enfermedad (festinación, congelamiento y rigidez, entre otros) así como la consecución de otras variables de la marcha que puedan usarse como marcadores de compromiso.

El gran aporte de la implementación de la tecnología en la salud es la construcción de una medicina de precisión que realmente pueda disminuir la variabilidad entre-observadores, así como la subjetividad de las medidas clínicas. En este sentido, se hace necesario la búsqueda de nuevos dispositivos que permitan no solo medir al paciente dentro del entorno del consultorio sino también, en su cotidianidad, lo que aportaría una validez ecológica y una comparación de las mediciones para determinar la variabilidad intrasujeto.

Finalmente, en la línea de la investigación para determinar marcadores prodrómicos o preclínicos, se requieren análisis de minería de datos a partir de las mediciones realizadas con los pacientes y controles que permitan generar perfiles diferenciales entre la enfermedad, así como posibilitar la creación de perfiles para otras enfermedades neurodegenerativas o incluso, para el envejecimiento sano.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 2015 Aug 29;386(9996):896–912.
2. Christopher H. Hawkes, Kelly Del Tredici, Heiko Braak. A timeline for Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:79–84.
3. Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S139-147.
4. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27(1):54–60.
5. Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014 Aug;27(4):434–41.
6. Martinez-Martin P. Nonmotor symptoms and health-related quality of life in early Parkinson's disease: NONMOTOR SYMPTOMS AND HRQOL IN PD. *Mov Disord*. 2014 Feb;29(2):166–8.
7. Fernandez HH. 2015 Update on Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2015 Sep;82(9):563–8.
8. Dibble LE, Lange M. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther JNPT*. 2006 Jun;30(2):60–9.
9. Zampieri C, Salarian A, Carlson-Kuhta P, Aminian K, Nutt JG, Horak FB. The instrumented timed up and go test: potential outcome measure for disease modifying therapies in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):171–6.
10. Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease – altered but symmetric. *Neurol Res*. 2015 Aug 1;37(8):712–6.
11. Roiz R de M, Cacho EWA, Pazinato MM, Reis JG, Cliquet Jr A, Barasnevičius-Quagliato EMA. Gait analysis comparing Parkinson's disease with healthy elderly subjects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Feb;68(1):81–6.
12. What Is Wrong with Balance in Parkinson's Disease? [Internet]. [cited 2017 Oct 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4572660/>
13. Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with de novo Parkinson's disease--altered but symmetric. *Neurol Res*. 2015 Aug;37(8):712–6.
14. Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, Hetherington V, Willems A-M, Kwakkel G, et al. Walking speed during single and dual tasks in Parkinson's disease: Which characteristics

are important? *Mov Disord*. 2008 Dec 15;23(16):2312–8.

15. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson's disease. *Exp Brain Res*. 2007 Aug;181(4):561–70.

16. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Thaler A, Giladi-Yacobi E, Gurevich T, Gana-Weisz M, et al. Arm swing as a potential new prodromal marker of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016 Oct;31(10):1527–34.

17. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture*. 2013 Sep;38(4):555–62.

18. Dietz V, Fouad K, Bastiaanse CM. Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *Eur J Neurosci*. 2001 Dec;14(11):1906–14.

19. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2010 Feb;31(2):256–60.

20. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Sep;78(9):929–35.

21. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, Cha R, Drubach DI, Christianson T, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Aug;68(8):929–37.

22. Morris R, Lord S, Lawson RA, Coleman S, Galna B, Duncan GW, et al. Gait Rather Than Cognition Predicts Decline in Specific Cognitive Domains in Early Parkinson's Disease. *J Gerontol Ser A*. 2017 Nov 9;72(12):1656–62.

23. Morris R, Lord S, Bunce J, Burn D, Rochester L. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 May;64:326–45.

24. Hoskovicová M, Dušek P, Sieger T, Brožová H, Zárubová K, Bezdíček O, et al. Predicting Falls in Parkinson Disease: What Is the Value of Instrumented Testing in OFF Medication State? *PLoS One*. 2015;10(10):e0139849.

25. Cakit BD, Saracoglu M, Genc H, Erdem HR, Inan L. The effects of incremental speed-dependent treadmill training on postural instability and fear of falling in Parkinson's disease. *Clin Rehabil*. 2007 Aug;21(8):698–705.

26. DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3: S237-240.
27. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar 1;55(3):181-4.
28. Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: An overview of circuits and function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 Jan;32(3):333-42.
29. Racette BA, Willis AW. Time to change the blind men and the elephant approach to Parkinson disease? *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):190-6.
30. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2014 Nov;29(13):1583-90.
31. Pradilla A G, Vesga A BE, León-Sarmiento FE, GENECO. [National neuroepidemiological study in Colombia (EPINEURO)]. *Rev Panam Salud Pública Pan Am J Public Health*. 2003 Aug;14(2):104-11.
32. Sánchez JL, Buriticá O, Pineda D, Uribe CS, Palacio LG. Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in a Colombian population using the capture-recapture method. *Int J Neurosci*. 2004 Feb;114(2):175-82.
33. Fernandez HH. Updates in the medical management of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2012 Jan 1;79(1):28-35.
34. Lardenoije R, Iatrou A, Kenis G, Kompotis K, Steinbusch HWM, Mastroeni D, et al. The epigenetics of aging and neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2015 Aug;131:21-64.
35. Stephenson R, Siderowf A, Stern MB. Premotor Parkinson's disease: Clinical features and detection strategies. *Mov Disord*. 2009;24(S2):S665-70.
36. Irwin I, DeLanney LE, McNeill T, Chan P, Forno LS, Murphy GM, et al. Aging and the nigrostriatal dopamine system: a non-human primate study. *Neurodegener J Neurodegener Disord Neuroprotection Neuroregeneration*. 1994 Dec;3(4):251-65.
37. Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S6-12.
38. McNeely ME, Duncan RP, Earhart GM. Medication improves balance and complex gait performance in Parkinson disease. *Gait Posture*. 2012 May;36(1):144-8.
39. Wong AM, Lin YC, Chou SW, Tang FT, Wong PY. Coordination exercise and postural stability in elderly people: Effect of Tai Chi Chuan. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001

May;82(5):608–12.

40. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967 May;17(5):427–42.
41. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591–601.
42. Wolters EC, Van Laar T, Berendse HW. *Parkinsonism and related disorders*. Amsterdam: VU University Press; 2008.
43. Bandrés S, Durán R, Barrero F, Ramírez M, Vives F. [Proteomic biomarkers in Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2014 Feb 16;58(4):166–74.
44. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1600–11.
45. Gaig C, Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? *Mov Disord*. 2009;24(S2):S656–64.
46. Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov;310(1–2):4–8.
47. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2003 Jul;18(7):738–50.
48. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007 Jan;22(1):41–7.
49. Goetz CG, Pal G. Initial management of Parkinson's disease. *BMJ*. 2014;349:g6258.
50. LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Jan;30(1):64–72.
51. DeMaagd G, Philip A. Parkinson's Disease and Its Management: Part 4: Treatment of Motor Complications. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. 2015 Nov;40(11):747–73.
52. Bjornestad A, Forsaa EB, Pedersen KF, Tysnes O-B, Larsen JP, Alves G. Risk and course of motor complications in a population-based incident Parkinson's disease cohort. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Nov 6;
53. Kaplan S, Tarsy D. Initial treatment of Parkinson's disease: an update. *Curr Treat*

Options Neurol. 2013 Aug;15(4):377–84.

54. Gelabert-Gonzalez M, Relova-Quinteiro JL, Castro-Garcia A. [Deep brain stimulation in Parkinson's disease]. *Rev Neurol*. 2013 Feb 1;56(3):192.

55. Volkmann J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2004 Feb;21(1):6–17.

56. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Jun 15;25(8):969–78.

57. Marras C. Subtypes of Parkinson's disease: state of the field and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2015 Aug;28(4):382–6.

58. van Rooden SM, Colas F, Martínez-Martín P, Visser M, Verbaan D, Marinus J, et al. Clinical subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Jan;26(1):51–8.

59. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr 1;84(4):409–15.

60. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May;77(5):585–9.

61. Amboni M, Barone P, Ippariello L, Lista I, Tranfaglia R, Fasano A, et al. Gait patterns in parkinsonian patients with or without mild cognitive impairment. *Mov Disord*. 2012 Oct;27(12):1536–43.

62. Erro R, Vitale C, Amboni M, Picillo M, Moccia M, Longo K, et al. The Heterogeneity of Early Parkinson's Disease: A Cluster Analysis on Newly Diagnosed Untreated Patients. Beeler JA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Aug 1;8(8):e70244.

63. Goldman JG, Weis H, Stebbins G, Bernard B, Goetz CG. Clinical differences among mild cognitive impairment subtypes in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Aug;27(9):1129–36.

64. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*. 2009 Nov;132(11):2958–69.

65. Prodoehl J, Planetta PJ, Kurani AS, Comella CL, Corcos DM, Vaillancourt DE. Differences in Brain Activation Between Tremor- and Nontremor-Dominant Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2013 Jan 1;70(1):100.

66. Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology*. 2013 Apr 16;80(16):1476–84.
67. Hiorth YH, Lode K, Larsen JP. Frequencies of falls and associated features at different stages of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):160–6.
68. Sollinger AB, Goldstein FC, Lah JJ, Levey AI, Factor SA. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Subtypes and motor characteristics. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):177–80.
69. Herman T, Weiss A, Brozgol M, Wilf-Yarkoni A, Giladi N, Hausdorff JM. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes. *J Neural Transm*. 2015 Aug;122(8):1115–24.
70. Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci*. 2005 Sep;22(5):1248–56.
71. McCann H, Cartwright H, Halliday GM. Neuropathology of α -synuclein propagation and braak hypothesis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Sep 4;
72. Jellinger KA. Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2015 Oct;122(10):1429–40.
73. Goldman JG, Litvan I. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva Med*. 2011 Dec;102(6):441–59.
74. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
75. Bocanegra Y, Trujillo-Orrego N, Pineda D. [Dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review]. *Rev Neurol*. 2014 Dec 16;59(12):555–69.
76. Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, Schäffer E, Berg D, Kalbe E. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: A review: Cognitive Changes in Prodromal PD. *Mov Disord*. 2017 Dec;32(12):1655–66.
77. O'Callaghan C, Lewis SJG. Cognition in Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2018 May 18]. p. 557–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774217300466>
78. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015 Jun;138(6):1454–76.
79. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease:

The Dual Syndrome Hypothesis. *Neurodegener Dis*. 2013;11:79–92.

80. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov;310(1–2):70–4.

81. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Aug 15;26(10):1814–24.

82. Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Apr;3(2):101–13.

83. Caillava-Santos F, Margis R, de Mello Rieder CR. Wearing-off in Parkinson's disease: neuropsychological differences between on and off periods. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1175–80.

84. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.

85. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.

86. Gil L, Ruiz de Sánchez C, Gil F, Romero SJ, Pretelt Burgos F. Validation of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in Spanish as a screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in patients over 65 years old in Bogotá, Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jun;30(6):655–62.

87. Rossetti HC, Lacritz LH, Cullum CM, Weiner MF. Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1272–5.

88. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 May 15;23(7):1043–6.

89. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):304–8.

90. Lessig S, Nie D, Xu R, Corey-Bloom J. Changes on brief cognitive instruments over

- time in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012 Aug;27(9):1125–8.
91. Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, et al. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Nov 9;75(19):1717–25.
92. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Xie SX, Stern MB, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology.* 2009 Nov 24;73(21):1738–45.
93. Chou KL, Lenhart A, Koeppe RA, Bohnen NI. Abnormal MoCA and normal range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: cognitive and neurochemical correlates. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Oct;20(10):1076–80.
94. Alty JE, Cosgrove J, Jamieson S, Smith SL, Possin KL. Which figure copy test is more sensitive for cognitive impairment in Parkinson's disease: Wire cube or interlocking pentagons? *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Dec;139:244–6.
95. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Res.* 2005 May;45(10):1285–96.
96. Barbosa AF, Voos MC, Chen J, Francato DCV, Souza C de O, Barbosa ER, et al. Cognitive or Cognitive-Motor Executive Function Tasks? Evaluating Verbal Fluency Measures in People with Parkinson's Disease. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1–7.
97. Uc EY, Rizzo M, Anderson SW, Qian S, Rodnitzky RL, Dawson JD. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1907–13.
98. McDowd J, Hoffman L, Rozek E, Lyons KE, Pahwa R, Burns J, et al. Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2011;25(2):210–25.
99. Torralva T, Laffaye T, Báez S, Gleichgerrcht E, Bruno D, Chade A, et al. Verbal Fluency as a Rapid Screening Test for Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2015 Jul;27(3):244–7.
100. Bangen KJ, Jak AJ, Schiehser DM, Delano-Wood L, Tuminello E, Han SD, et al. Complex activities of daily living vary by mild cognitive impairment subtype. *J Int Neuropsychol Soc JINS.* 2010 Jul;16(4):630–9.
101. Hobson P, Meara J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease and its progression onto dementia: a 16-year outcome evaluation of the Denbighshire cohort: Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015

Oct;30(10):1048–55.

102. Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Oct;26(12):2183–9.
103. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, ffytche DH, Weintraub D, et al. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr;13(4):217–31.
104. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Feb 1;26(2):334–7.
105. Martínez-Horta S, Kulisevsky J. Is all cognitive impairment in Parkinson's disease "mild cognitive impairment"? *J Neural Transm.* 2011 Aug;118(8):1185–90.
106. Takakusaki K. Neurophysiology of gait: From the spinal cord to the frontal lobe: Neurophysiology of Gait. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1483–91.
107. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev.* 2010 Sep;20(3):261–70.
108. Walshe FM. Contributions of John Hughlings JACKSON to neurology. A brief introduction to his teachings. *Arch Neurol.* 1961 Aug;5:119–31.
109. Nutt JG. Higher-level gait disorders: An open frontier: Higher-Level Gait Disorders: An Open Frontier. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1560–5.
110. Stranahan AM, Mattson MP. Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Mar;13(3):209–16.
111. Beltrán-Sánchez H, Soneji S, Crimmins EM. Past, Present, and Future of Healthy Life Expectancy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(11).
112. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT, et al. Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Apr;34(5):721–33.
113. Kang HG, Dingwell JB. Dynamic stability of superior vs. inferior segments during walking in young and older adults. *Gait Posture.* 2009 Aug;30(2):260–3.
114. Oh-Park M, Holtzer R, Xue X, Verghese J. Conventional and Robust Quantitative Gait Norms in Community-Dwelling Older Adults: GAIT NORMS. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Aug;58(8):1512–8.
115. Rosso AL, Verghese J, Metti AL, Boudreau RM, Aizenstein HJ, Kritchevsky S, et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate. *Neurology.* 2017 Jul 25;89(4):336–42.

116. Verghese J, Robbins M, Holtzer R, Zimmerman M, Wang C, Xue X, et al. Gait Dysfunction in Mild Cognitive Impairment Syndromes: GAIT AND MCI. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1244–51.
117. Lord S, Galna B, Verghese J, Coleman S, Burn D, Rochester L. Independent domains of gait in older adults and associated motor and nonmotor attributes: validation of a factor analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Jul;68(7):820–7.
118. Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease: Balance in PD. *Mov Disord*. 2013 Sep 15;28(11):1474–82.
119. Roig M, Eng JJ, Road JD, Reid WD. Falls in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a call for further research. *Respir Med*. 2009 Sep;103(9):1257–69.
120. Roberts DS, Lin HW, Bhattacharyya N. Health care practice patterns for balance disorders in the elderly: Balance Disorders in the Elderly. *The Laryngoscope*. 2013 May;n/a-n/a.
121. Ellis T, Cavanaugh JT, Earhart GM, Ford MP, Foreman KB, Dibble LE. Which measures of physical function and motor impairment best predict quality of life in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Nov;17(9):693–7.
122. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2011 Nov;26(13):2387–95.
123. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders. *J Ophthalmol*. 2014;2014:1–11.
124. Gorges M, Müller H-P, Lulé D, Ludolph AC, Pinkhardt EH, Kassubek J. Functional Connectivity Within the Default Mode Network Is Associated With Saccadic Accuracy in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI and Videoculographic Study. *Brain Connect*. 2013 Jun;3(3):265–72.
125. Lord S, Galna B, Yarnall AJ, Coleman S, Burn D, Rochester L. Predicting first fall in newly diagnosed Parkinson's disease: Insights from a fall-naïve cohort. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016 Sep 13;
126. Hausdorff JM. Gait dynamics, fractals and falls: finding meaning in the stride-to-stride fluctuations of human walking. *Hum Mov Sci*. 2007 Aug;26(4):555–89.
127. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease: Time to Redefine PD. *Mov Disord*. 2014 Apr;29(4):454–62.

128. Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-motor Symptoms. *Arch Med Res*. 2017 Apr;48(3):221–7.
129. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Apr;24(2):197–211.
130. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):231–7.
131. Noyce AJ, Lees AJ, Schrag A-E. The prediagnostic phase of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):871–8.
132. Goudriaan M, Jonkers I, van Dieen JH, Bruijn SM. Arm swing in human walking: what is their drive? *Gait Posture*. 2014 Jun;40(2):321–6.
133. Braune W, Fischer O. Der gang des Menschen. I theil [The gait of humans. Part 1]. *Abh K Sachs Ges Wiss Math-Phys*. 1895;21(153).
134. Ballesteros ML, Buchthal F, Rosenfalck P. The Pattern Of Muscular Activity During The Arm Swing Of Natural Walking. *Acta Physiol Scand*. 1965 Mar;63:296–310.
135. Meyns P, Bruijn SM, Duysens J. The how and why of arm swing during human walking. *Gait Posture*. 2013 Sep;38(4):555–62.
136. Maetzler W, Hausdorff JM. Motor signs in the prodromal phase of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2012 Apr 15;27(5):627–33.
137. Frazzitta G, Pezzoli G, Bertotti G, Maestri R. Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *J Neurol*. 2013 Jan;260(1):71–6.
138. Lewek MD, Poole R, Johnson J, Halawa O, Huang X. Arm swing magnitude and asymmetry during gait in the early stages of Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2010 Feb;31(2):256–60.
139. Huang X, Mahoney JM, Lewis MM, Guangwei Du null, Piazza SJ, Cusumano JP. Both coordination and symmetry of arm swing are reduced in Parkinson's disease. *Gait Posture*. 2012 Mar;35(3):373–7.
140. Sant'Anna A, Salarian A, Wickström N. A new measure of movement symmetry in early Parkinson's disease patients using symbolic processing of inertial sensor data. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2011 Jul;58(7):2127–35.
141. Sterling NW, Cusumano JP, Shaham N, Piazza SJ, Liu G, Kong L, et al.

- Dopaminergic modulation of arm swing during gait among Parkinson's disease patients. *J Park Dis.* 2015;5(1):141–50.
142. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, et al. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013 Feb;70(2):183–90.
143. Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2001 Jul;16(6):459–70.
144. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Collins RL, Protas EJ. Gait variability in Parkinson's disease: levodopa and walking direction. *Acta Neurol Scand.* 2015 Sep;n/a-n/a.
145. Galli M, Cimolin V, De Pandis MF, Schwartz MH, Albertini G. Use of the Gait Deviation index for the evaluation of patients with Parkinson's disease. *J Mot Behav.* 2012;44(3):161–7.
146. Ebersbach G, Moreau C, Gandor F, Defebvre L, Devos D. Clinical syndromes: Parkinsonian gait: Gait in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1552–9.
147. Rochester L, Galna B, Lord S, Burn D. The nature of dual-task interference during gait in incident Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2014 Apr 18;265:83–94.
148. Speciali DS, de Oliveira EM, dos Santos NM, Pereira FV, Fracini AC, Fukuda TY, et al. Use of the Gait Deviation Index and spatiotemporal variables for the assessment of dual task interference paradigm. *J Bodyw Mov Ther.* 2013 Jan;17(1):19–27.
149. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 1994 Oct;117 (Pt 5):1169–81.
150. Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003 Mar;16(1):53–8.
151. Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res.* 2003 Mar;149(2):187–94.
152. Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Aug;82(8):1050–6.
153. Peppe A, Chiavalon C, Pasqualetti P, Crovato D, Caltagirone C. Does gait analysis quantify motor rehabilitation efficacy in Parkinson's disease patients? *Gait Posture.* 2007 Sep;26(3):452–62.
154. Stegemöller EL, Nocera J, Malaty I, Shelley M, Okun MS, Hass CJ, et al. Timed up and go, cognitive, and quality-of-life correlates in Parkinson's disease. *Arch Phys Med*

Rehabil. 2014 Apr;95(4):649–55.

155. Hall S, Surova Y, Öhrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O. CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Jan 6;84(1):57–63.

156. Yıldırım P, Ofluoglu D, Aydoğan S, Akyuz G. Tai Chi vs. combined exercise prescription: A comparison of their effects on factors related to falls. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2015 Oct 26;

157. Dewey DC, Miocinovic S, Bernstein I, Khemani P, Dewey RB, Querry R, et al. Automated gait and balance parameters diagnose and correlate with severity in Parkinson disease. *J Neurol Sci*. 2014 Oct 15;345(1–2):131–8.

158. Xiao C-M, Zhuang Y-C. Effect of health Baduanjin Qigong for mild to moderate Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Aug 26;

159. Mirelman A, Heman T, Yasinovsky K, Thaler A, Gurevich T, Marder K, et al. Fall risk and gait in Parkinson's disease: the role of the LRRK2 G2019S mutation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013 Oct;28(12):1683–90.

160. Giladi N, Tal J, Azulay T, Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2009 Apr 15;24(5):655–61.

161. Nieuwboer A, Rochester L, Herman T, Vandenberghe W, Emil GE, Thomaes T, et al. Reliability of the new freezing of gait questionnaire: agreement between patients with Parkinson's disease and their carers. *Gait Posture*. 2009 Nov;30(4):459–63.

162. Morris TR, Cho C, Dilda V, Shine JM, Naismith SL, Lewis SJG, et al. A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012 Jun;18(5):572–7.

163. Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, Iansek R, Morris ME. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011 Jul;92(7):1159–65.

164. Matsuda PN, Taylor CS, Shumway-Cook A. Evidence for the validity of the modified dynamic gait index across diagnostic groups. *Phys Ther*. 2014 Jul;94(7):996–1004.

165. Demnitz N, Esser P, Dawes H, Valkanova V, Johansen-Berg H, Ebmeier KP, et al. A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining the relationship between mobility and cognition in healthy older adults. *Gait Posture*. 2016 Oct;50:164–74.

166. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, et al. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging

Cohorts. *Epidemiol Rev.* 2013 Jan 1;35(1):33–50.

167. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB, Kritchevsky SB, Brach J, Visser M, et al. Association between Physical and Cognitive Function in Healthy Elderly: The Health, Aging and Body Composition Study. *Neuroepidemiology.* 2005;24(1–2):8–14.

168. Maguire FJ, Killane I, Creagh AP, Donoghue O, Kenny RA, Reilly RB. Baseline Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome With Sustained Attention, Memory, and Global Cognition. *J Am Med Dir Assoc.* 2018 Jan;19(1):53–8.

169. Li KZH, Lindenberger U. Relations between aging sensory/sensorimotor and cognitive functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002 Nov;26(7):777–83.

170. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Sep 3;

171. Levy G, Tang M-X, Louis ED, Côté LJ, Alfaró B, Mejia H, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology.* 2002 Dec 10;59(11):1708–13.

172. Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010 Sep 21;75(12):1062–9.

173. Beauchet O, Annweiler C, Callisaya ML, De Cock A-M, Helbostad JL, Kressig RW, et al. Poor Gait Performance and Prediction of Dementia: Results From a Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016 Jun;17(6):482–90.

174. Dawn Tan, Mary Danoudis, Jennifer McGinley, Meg Morris. Relationship between motor aspects of gait impairment and activity limitations in people with Parkinson's Disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:117–24.

175. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr. WT, Newman AB. Quantitative Measures of Gait Characteristics Indicate Prevalence of Underlying Subclinical Structural Brain Abnormalities in High-Functioning Older Adults. *Neuroepidemiology.* 2006;26(1):52–60.

176. Lord S, Rochester L, Hetherington V, Allcock LM, Burn D. Executive dysfunction and attention contribute to gait interference in 'off' state Parkinson's Disease. *Gait Posture.* 2010 Feb;31(2):169–74.

177. Lord S, Galna B, Coleman S, Yarnall A, Burn D, Rochester L. Cognition and Gait Show a Selective Pattern of Association Dominated by Phenotype in Incident Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2014 Oct 21 [cited 2015 Nov 30];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00249/abstract>

178. Frenkel-Toledo S, Giladi N, Peretz C, Herman T, Gruendlinger L, Hausdorff JM.

- Effect of gait speed on gait rhythmicity in Parkinson's disease: variability of stride time and swing time respond differently. *J Neuroengineering Rehabil.* 2005 Jul 31;2:23.
179. Yogev-Seligmann G, Hausdorff JM, Giladi N. The role of executive function and attention in gait. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008 Feb 15;23(3):329–42; Review 472.
180. Lord S, Galna B, Rochester L. Moving forward on gait measurement: Toward a more refined approach: Moving Forward on Gait Measurement. *Mov Disord.* 2013 Sep 15;28(11):1534–43.
181. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jul;18(6):781–7.
182. Burn DJ, Landau S, Hindle JV, Samuel M, Wilson KC, Hurt CS, et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood. *Mov Disord.* 2012 Mar;27(3):379–86.
183. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain J Neurol.* 2007 Jul;130(Pt 7):1787–98.
184. Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, Shumway-Cook A, Horak FB, Chung KA, et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jul;21(7):692–7.
185. Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, Shumway-Cook A, Horak FB, Chung KA, et al. Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Jul;21(7):692–7.
186. Bohnen NI, Albin RL. The cholinergic system and Parkinson disease. *Behav Brain Res.* 2011 Aug 10;221(2):564–73.
187. Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJH, et al. Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology.* 2013 Oct 29;81(18):1611–6.
188. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jan;5(1):75–86.
189. Ossig C, Reichmann H. Treatment Strategies in Early and Advanced Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2015 Feb;33(1):19–37.
190. Rovini E, Maremmani C, Cavallo F. How Wearable Sensors Can Support Parkinson's Disease Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *Front Neurosci [Internet].* 2017 Oct 6 [cited 2018 May 18];11. Available from:

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2017.00555/full>

191. Hariharan M, Polat K, Sindhu R. A new hybrid intelligent system for accurate detection of Parkinson's disease. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014 Mar;113(3):904–13.
192. Galna B, Jackson D, Schofield G, McNaney R, Webster M, Barry G, et al. Retraining function in people with Parkinson's disease using the Microsoft kinect: game design and pilot testing. *J NeuroEngineering Rehabil.* 2014;11(1):60.
193. Clark RA, Bower KJ, Mentiplay BF, Paterson K, Pua Y-H. Concurrent validity of the Microsoft Kinect for assessment of spatiotemporal gait variables. *J Biomech.* 2013 Oct;46(15):2722–5.
194. Castaño Y, Arango J, Navarro A. Spatiotemporal Gait Variables Using Wavelets for an Objective Analysis of Parkinson Disease. *Stud Health Technol Inform.* 2018;249:173–8.
195. Munoz B, Castano-Pino YJ, David Arango Paredes J, Navarro A. Automated Gait Analysis using a Kinect Camera and Wavelets. In: 2018 IEEE 20th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom) [Internet]. Ostrava, Czech Republic: IEEE; 2018 [cited 2018 Dec 16]. p. 1–5. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8531161/>
196. Arango Paredes JD, Munoz B, Agredo W, Ariza-Araujo Y, Orozco JL, Navarro A. A reliability assessment software using Kinect to complement the clinical evaluation of Parkinson's disease. In IEEE; 2015 [cited 2015 Dec 8]. p. 6860–3. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=7319969>
197. Fern'andez-Baena A, Susin A, Lligadas X. Biomechanical Validation of Upper-Body and Lower-Body Joint Movements of Kinect Motion Capture Data for Rehabilitation Treatments. In IEEE; 2012 [cited 2015 Dec 8]. p. 656–61. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6338001>
198. van Diest M, Stegenga J, Wörtche HJ, Postema K, Verkerke GJ, Lamoth CJC. Suitability of Kinect for measuring whole body movement patterns during exergaming. *J Biomech.* 2014 Sep 22;47(12):2925–32.
199. Zhao J, Bunn FE, Perron JM, Shen E, Allison RS. Gait assessment using the Kinect RGB-D sensor. In IEEE; 2015 [cited 2015 Dec 8]. p. 6679–83. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=7319925>
200. Galna B, Barry G, Jackson D, Mhiripiri D, Olivier P, Rochester L. Accuracy of the Microsoft Kinect sensor for measuring movement in people with Parkinson's disease. *Gait*

Posture. 2014 Apr;39(4):1062–8.

201. Ospina BM, Chaparro JAV, Paredes JDA, Pino YJC, Navarro A, Orozco JL. Objective Arm Swing Analysis in Early-Stage Parkinson's Disease Using an RGB-D Camera (Kinect®). *J Park Dis*. 2018 Oct 17;8(4):563–70.

202. Fisher JM, Hammerla NY, Ploetz T, Andras P, Rochester L, Walker RW. Unsupervised home monitoring of Parkinson's disease motor symptoms using body-worn accelerometers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Dec;33:44–50.

203. Cole BT, Roy SH, Nawab SH. Detecting freezing-of-gait during unscripted and unconstrained activity. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2011;2011:5649–52.

204. Daniel SE, Lees AJ. Parkinson's Disease Society Brain Bank, London: overview and research. *J Neural Transm Suppl*. 1993;39:165–72.

205. Giladi null, Shabtai null, Simon null, Biran null, Tal null, Korczyn null. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2000 Jul 1;6(3):165–70.

206. Robben SHM, Slegers MJM, Dautzenberg PLJ, van Bergen FS, ter Brugge J-P, Rikkert MGMO. Pilot study of a three-step diagnostic pathway for young and old patients with Parkinson's disease dementia: screen, test and then diagnose. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Mar;25(3):258–65.

207. Mondolo F, Jahanshahi M, Granà A, Biasutti E, Cacciatori E, Di Benedetto P. The validity of the hospital anxiety and depression scale and the geriatric depression scale in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2006;17(2):109–15.

208. Ertan FS, Ertan T, Kiziltan G, Uyguçgil H. Reliability and validity of the Geriatric Depression Scale in depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Oct;76(10):1445–7.

209. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes O-B, Alves G. Prognosis of Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson Disease: The Norwegian ParkWest Study. *JAMA Neurol*. 2013 May 1;70(5):580.

210. Ranchet M, Broussolle E, Poisson A, Paire-Ficout L. Relationships between Cognitive Functions and Driving Behavior in Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 2012;68:98–107.

211. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018 Nov;34(4):563–89.

212. Fengler S, Kessler J, Timmermann L, Zapf A, Elben S, Wojtecki L, et al. Screening for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Improving the Diagnostic Utility of the MoCA through Subtest Weighting. Chiba-Falek O, editor. PLOS ONE. 2016 Jul 20;11(7):e0159318.
213. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2006 Oct;248(1–2):255–8.
214. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. Neurology. 2005 Oct 25;65(8):1239–45.
215. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. Nat Protoc. 2006 Dec;1(5):2277–81.
216. Dirnberger G, Frith CD, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease is associated with altered pallidal–frontal processing. NeuroImage. 2005 Apr;25(2):588–99.
217. Camicioli R, Gee M, Bouchard TP, Fisher NJ, Hanstock CC, Emery DJ, et al. Voxel-based morphometry reveals extra-nigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. Parkinsonism Relat Disord. 2009 Mar;15(3):187–95.
218. Galtier I, Nieto A, Lorenzo JN, Barroso J. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Diagnosis and progression to dementia. J Clin Exp Neuropsychol. 2016 Jan 2;38(1):40–50.
219. Ellfolk U, Joutsa J, Rinne JO, Parkkola R, Jokinen P, Karrasch M. Striatal volume is related to phonemic verbal fluency but not to semantic or alternating verbal fluency in early Parkinson's disease. J Neural Transm. 2014 Jan;121(1):33–40.
220. Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait Disturbances in Old Age. Dtsch Aerzteblatt Online [Internet]. 2010 Apr 30 [cited 2018 Nov 18]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2010.0306>
221. Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases. J Neurol. 2004 Jan 1;251(1):79–84.
222. Grajić M, Stanković I, Radovanović S, Kostić V. Gait in drug naïve patients with *de novo* Parkinson's disease – altered but symmetric. Neurol Res. 2015 Aug;37(8):712–6.
223. G G, DI F. Identification of Balance Deficits in People with Parkinson Disease; is the Sensory Organization Test Enough? Int J Phys Med Rehabil [Internet]. 2016 [cited 2018 Nov 18];04(01). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/identification-of-balance-deficits-in-people-with-parkinson-disease-is-the-sensory-organization-test->

enough-2329-9096-1000322.php?aid=67421

224. van Iersel MB, Rikkert MGO, Mulley GP. Is stair negotiation measured appropriately in functional assessment scales? *Clin Rehabil.* 2003 May;17(3):325–33.
225. Adkin AL, Bloem BR, Allum JHJ. Trunk sway measurements during stance and gait tasks in Parkinson's disease. *Gait Posture.* 2005 Nov;22(3):240–9.
226. Conway ZJ, Blackmore T, Silburn PA, Cole MH. Dynamic balance control during stair negotiation for older adults and people with Parkinson disease. *Hum Mov Sci.* 2018 Jun;59:30–6.
227. Herman T, Inbar-Borovsky N, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff JM. The Dynamic Gait Index in healthy older adults: The role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait Posture.* 2009 Feb;29(2):237–41.
228. Christoforetti G, McNeely ME, Campbell MC, Duncan RP, Earhart GM. Investigation of factors impacting mobility and gait in Parkinson disease. *Hum Mov Sci.* 2016 Oct;49:308–14.
229. Hausdorff JM, Buchman AS. What Links Gait Speed and MCI With Dementia? A Fresh Look at the Association Between Motor and Cognitive Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Apr 1;68(4):409–11.
230. Ko S -u., Hausdorff JM, Ferrucci L. Age-associated differences in the gait pattern changes of older adults during fast-speed and fatigue conditions: results from the Baltimore longitudinal study of ageing. *Age Ageing.* 2010 Nov 1;39(6):688–94.
231. Paker N, Bugdayci D, Goksenoglu G, Demircioğlu DT, Kesiktas N, Ince N. Gait speed and related factors in Parkinson's disease. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(12):3675–9.
232. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. A new measure for quantifying the bilateral coordination of human gait: effects of aging and Parkinson's disease. *Exp Brain Res.* 2007 Jul 20;181(4):561–70.
233. Yogeve G, Plotnik M, Peretz C, Giladi N, Hausdorff JM. Gait asymmetry in patients with Parkinson's disease and elderly fallers: when does the bilateral coordination of gait require attention? *Exp Brain Res.* 2007 Feb 15;177(3):336–46.
234. Mirelman A, Bernad-Elazari H, Nobel T, Thaler A, Peruzzi A, Plotnik M, et al. Effects of Aging on Arm Swing during Gait: The Role of Gait Speed and Dual Tasking. Balasubramaniam R, editor. *PLOS ONE.* 2015 Aug 25;10(8):e0136043.
235. Krasovsky T, Lamontagne A, Feldman AG, Levin MF. Effects of walking speed on gait stability and interlimb coordination in younger and older adults. *Gait Posture.* 2014

Jan;39(1):378–85.

236. Kuhtz-Buschbeck JP, Brockmann K, Gilster R, Koch A, Stolze H. Asymmetry of arm-swing not related to handedness. *Gait Posture*. 2008 Apr;27(3):447–54.

237. Punt M, Bruijn SM, Wittink H, van Dieën JH. Effect of arm swing strategy on local dynamic stability of human gait. *Gait Posture*. 2015 Feb;41(2):504–9.

238. Bruijn SM, Meijer OG, Beek PJ, van Dieën JH. The effects of arm swing on human gait stability. *J Exp Biol*. 2010 Dec 1;213(23):3945–52.

239. Titova N, Chaudhuri KR. Personalized medicine in Parkinson's disease: Time to be precise: *Parkinson's and Personalized Medicine*. *Mov Disord*. 2017 Aug;32(8):1147–54.

8 ANEXOS

Anexo 1. Acta de comité de ética Fundación Valle del Lili del Proyecto No. 837 y No. 1146



CARTA DE APROBACION COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION BIOMEDICA IRB/EC No. 213 - 2015

Santiago de Cali, 01 Junio de 2015

DOCTOR:
JORGE LUIS OROZCO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

El Comité de Etica en investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 21 Mayo de 2015 para aprobación Protocolo No. 837 "Caracterización clínica y objetiva de la marcha y su impacto en la calidad de vida en una muestra de pacientes con Enfermedad de Parkinson atendidos en una institución de referencia de la ciudad de Cali"

Como se registra en el **ACTA No. 12 del 01 Junio de 2015.**

Se realizó evaluación de manera: **Regular y por Consenso.**

- Protocolo Biomédica-i2t en español versión 1.0 fechado 15 mayo 2015
- Investigador Principal: Dr. Jorge Luis Orozco
- Co- Investigador: Dra. Beatriz Elena Muñoz
- Coordinador: Harold Londoño
- Las hojas de vida del grupo investigador con sus soportes y certificados del NIH han sido aprobadas por este comité en la misma reunión.

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de Recibido:

- Formulario de Protocolo No. 837
- Aval del Centro de Investigaciones Clínicas firmado por el Dr. Alejandro Castillo y el Dr. Fernando Rosso Suarez.

El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

Número de miembros del Comité de Ética en Investigación Biomédica: 7

SEPTIEMBRE / 2014 - V4
FORMA-1013

Fundación Valle del Lili - Avenida Simón Bolívar Cra. 98 No 18-49 - Teléfono: 331 90 90 ext. 4030 - Cali, Colombia
www.fundacionvalledelili.com

Jorge Luis Orozco
Junio - 16 / 2015

Número de miembros para que haya quórum: 4

Miembros que participaron en esta aprobación: 7

Dr. FREDY ARIZA	Presidente, Epidemiólogo, Anestesiólogo Fundación Valle del Lili
Dr. JORGE VELÁSQUEZ	Vicepresidente, representante del área médica, Cardiólogo intervencionista FVL
Dr. JAIME MANUEL RESTREPO	Representante del área médica, Nefrólogo Pediatra Fundación Valle del Lili.
Dra. LILIANA QUIJANO	Representante de la comunidad, Asesora Jurídica de Responsabilidad Médica.
Dra. PATRICIA GARCÉS	Representante de la comunidad, Trabajadora Social
Dra. MARÍA GRACIELA HOYOS	Representante área no médica, Psicóloga, Maestría en filosofía.
Sr. GIOVANI NARANJO	Representante del área no medica, Químico Farmacéutico

La Vigencia de los miembros: 20 de Junio del 2013 a 20 Junio del 2015

"Este comité se ciñe a las regulaciones nacionales e internacionales: Resolución 2378, Resolución 8430, Decreto 1543, Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, Reporte Belmont, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Conferencia Internacional de Armonización (ICH), como se encuentra reglamentado en nuestros estatutos".

Lo invitamos a que revise el documento **OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR** disponible en nuestra página web www.clinicalili.org. Circular No. 002 del 2014. Es muy importante que revise el documento para garantizar un adecuado desarrollo en su investigación.

Atentamente, 
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
FREDY ARIZA CADENA, MD, MSc.
PRESIDENTE

FREDY ARIZA CADENA MD., MSc.
Presidente Comité de Ética en Investigación Biomédica
Fundación Valle del Lili.

Copia Archivo
Luz V

**CARTA DE APROBACION COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION BIOMEDICA IRB/EC
No. 343 - 2017**

Santiago de Cali, 31 Mayo del 2017

**DOCTOR:
JORGE LUIS OROZCO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI**

El Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 23 Mayo de 2017 para aprobación Protocolo EBAEP "Evaluación de la magnitud en el balanceo de los brazos y la asimetría de la marcha en pacientes con EP en estadios tempranos". Registrado en este comité con el número 1146

Como se registra en el **ACTA No. 11 del 31 Mayo de 2017**

Se realizó evaluación de manera: **Regular y Por Consenso**

- Protocolo del estudio Version 1.0 de Diciembre de 2016.
- Investigador principal: Dr. Jorge Luis Orozco.
- Co-Investigadores: Ing. Andrés Navarro, Ing. Yor Jaggy Castaño, Ing. Juan David Arango, Ing. Sebastián Londoño, Dra. Beatriz Elena Muñoz, Dr. Yoseth Ariza, Dra. Vanessa Aros Reyes.
- Coordinador: Dra. Vanessa Aros Reyes.
- Sus hojas de vida con sus soportes, certificados del NIH y Buenas Prácticas Clínicas han sido aprobadas por este comité en la misma reunión.

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de recibido:

- Formulario de protocolo No. 1146
- Acta del registro del Comité de Evaluación Metodológica # 6 del 02 de Mayo del 2017.

El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

Número de miembros del Comité de Ética en Investigación Biomédica: 10

Número de miembros para que haya quórum: 6

 **FUNDACION
VALLE DEL LILI**
Jorge Luis Orozco
05 JUN. 2017
**CENTRO DE INVESTIGACIONES
CLÍNICAS**

Miembros que participaron en esta aprobación: 6

Dr. LUIS ANGEL BETANCUR FRANCO	Presidente, Representante del área médica, Gerencia Hospitalaria, Docencia Universitaria, Anestesiólogo Cardiovascular Fundación Valle del Lili
Dra. ADRIANA MARTINEZ PEÑA	Representante del área médica, Ginecóloga y Obstetricia Fundación Valle del Lili
Dra. TERESA GOMEZ RODRIGUEZ	Representante del área médica, Pediatra Fundación Valle del Lili.
Dra. PATRICIA GARCÉS MURGUEITO	Representante de la comunidad, Trabajadora Social
Enf. MARLY SULEYDI ORREGO	Representante del área no médica, Epidemióloga, Enfermera Fundación Valle del Lili.
Sr. GIOVANI NARANJO	Representante del área no médica, Químico Farmacéutico FVL

Conflicto de Intereses: El Dr. Yoseth Ariza tiene conflicto de intereses por su participación como Co-Investigador en este estudio, por lo tanto no tiene ni voz, ni voto.

La Vigencia de los miembros: 05 Abril del 2017 al 05 Abril del 2019

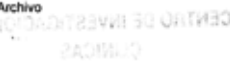
"Este comité se ciñe a las regulaciones nacionales e internacionales: Resolución 2378, Resolución 8430, Decreto 1543, Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, Reporte Belmont, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Conferencia Internacional de Armonización (ICH), como se encuentra reglamentado en nuestros estatutos".

Lo invitamos a que revise el documento **OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR** disponible en nuestra página web www.clinicalili.org. Circular No. 01 del 2016. Es muy importante que revise el documento para garantizar un adecuado desarrollo en su investigación.

Atentamente,

 FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EC/IBB
LUIS A. BETANCUR FRANCO, MD
PRESIDENTE

LUIS ANGEL BETANCUR FRANCO MD.
Presidente Comité de Ética en Investigación Biomédica
Fundación Valle del Lili

Copia: Archivo
Kelly B. 

CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IRB/EC
No. 248 – 2018

Santiago de Cali, 29 Agosto del 2018

DOCTOR:
JORGE LUIS OROZCO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

 **FUNDACIÓN
VALLE DEL LILI**
29 AGO 2018
Camila G.
**CENTRO DE INVESTIGACIONES
CLÍNICAS**

El Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili recibió el 17 Agosto 2018 para aprobación Enmienda al Protocolo EBAEP "Evaluación de la magnitud en el balanceo de los brazos y la asimetría de la marcha en pacientes con EP en estadios tempranos". Registrado en este comité con el número 1146

Como se registra en el **ACTA No. 17 del 29 Agosto del 2018**

Se realizó evaluación de manera: **Regular y por consenso**

- Enmienda al protocolo Versión 2.0 del 15 de agosto del 2018.
- Retiro de los Co-Investigadores: Ing. Sebastián Londoño, Dr. Yoseth Ariza y Dra. Vanessa Aros Reyes.
- Ingreso de los Co-Investigadores: Dra. Liliana Florez, Dr. Jaime Valderrama Chaparro.
- Investigador principal: Dr. Jorge Luis Orozco.
- Co-Investigadores: Ing. Andrés Navarro, Ing. Yor Jaggy Castaño, Ing. Juan David Arango, Dra. Beatriz Elena Muñoz, Dra. Liliana Florez, Dr. Jaime Valderrama Chaparro.
- Coordinador: Dr. Jaime Valderrama Chaparro.
- Las hojas de vida del personal nuevo con sus soportes, certificados del NIH y Buenas Prácticas Clínicas han sido aprobadas por este comité en la misma reunión

APROBADO SIN MODIFICACIONES

Acuso de recibido:

- Solicitud modificación de protocolo autorizado No. 1283

El nombre de La Institución en donde se desarrollará este estudio es la FUNDACIÓN VALLE DEL LILI

Número de miembros del Comité de Ética en Investigación Biomédica: 9

Número de miembros para que haya quórum: 5

Miembros que participaron en esta aprobación: 6

Dr. JAVIER MAURICIO LOBATO	Presidente, representante del área médica, Neurocirujano FVL, Magister en Bioética.
Dra. ADRIANA MARTINEZ PEÑA	Representante del área médica, Ginecóloga y Obstetricia Fundación Valle del Lili
Enf. VIVIAN CAROLINA PIEDRAHITA	Representante de la comunidad, Enfermera. Magister en Epidemiología
Sra. SANDRA S. CÁRDENAS	Representante de la comunidad, Economista
Enf. MARLY SULEYDI ORREGO	Representante del área no médica, Epidemióloga, Enfermera FVL
Sr. GIOVANI NARANJO	Representante del área no médica, Químico Farmacéutico FVL

La Vigencia de los miembros: 05 Abril del 2017 al 05 Abril del 2019

"Este comité se ciñe a las regulaciones nacionales e internacionales: Resolución 2378, Resolución 8430, Decreto 1543, Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, Reporte Belmont, Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales, Conferencia Internacional de Armonización (ICH), como se encuentra reglamentado en nuestros estatutos".

Lo invitamos a que revise el documento **OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR** disponible en nuestra página web www.clinicalili.org. Circular No. 01 del 2016. Es muy importante que revise el documento para garantizar un adecuado desarrollo en su investigación.

Atentamente,


JAVIER MAURICIO LOBATO POLO MD, MSc
Presidente Comité de Ética en Investigación Biomédica
Fundación Valle del Lili

Copia: Archivo
Estudios Institucionales


FUNDACIÓN VALLE DEL LILI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
JAVIER MAURICIO LOBATO P., MD, MSc
PRESIDENTE

Anexo 2. Instrumentos clínicos de evaluación: MDS-UPDRS parte III, Cuestionario de congelamiento para la marcha (FOGQ), Índice dinámico de la marcha (GDI) y test de MoCA.

Parte III: Exploración motora

Visión de conjunto: esta parte de la escala evalúa los signos motores de la EP. Al administrar la Parte III de la MDS-UPDRS, el evaluador debe cumplir las siguientes directrices:

Al comienzo del formulario, marque si el paciente está tomando medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y, si está tomando levodopa, el tiempo que ha pasado desde la última dosis.

Si el paciente está tomando medicación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, marque también el estado clínico del paciente usando las siguientes definiciones:

ON es el estado funcional característico del paciente cuando toma medicación y muestra una buena respuesta.

OFF es el estado funcional característico del paciente cuando muestra una pobre respuesta a pesar de tomar la medicación.

El evaluador debe "evaluar lo que ve". Es evidente que problemas médicos concomitantes tales como un ictus, parálisis, artritis, contractura, y problemas ortopédicos tales como prótesis de cadera o rodilla y escoliosis pueden interferir con ítems concretos de la exploración motora. En situaciones en las que sea totalmente imposible la evaluación (p.ej., amputaciones, paraplejia, miembro escayolado), anote NV (*no valorable*). En las demás circunstancias, puntúe la ejecución de cada tarea tal como la realice el paciente en el contexto de su comorbilidad.

Todos los ítems deben puntuarse con un número entero (sin medios puntos ni datos ausentes).

Se proporcionan instrucciones específicas para valorar cada ítem. En todos los casos deben seguirse estas instrucciones. El evaluador muestra al paciente las maniobras a realizar mientras las describe y realiza la evaluación inmediatamente a continuación. Los ítems Espontaneidad Global del Movimiento y Temblor de Reposo (3.14 y 3.17) han sido situados intencionadamente al final de la escala, ya que la información clínica correspondiente se obtiene durante la exploración completa.

Indique al final de la evaluación si hubo discinesias (corea o distonía) durante la exploración, y en caso afirmativo, si estos movimientos interfirieron con la exploración motora.

3a ¿Está recibiendo el paciente medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson? No Sí

3b Si el paciente está tomando medicación para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, marque el estado clínico del paciente de acuerdo con las siguientes definiciones:

ON: "On" es el estado funcional característico cuando los pacientes están recibiendo medicación y tienen una buena respuesta.

OFF: "Off" es el estado funcional característico cuando los pacientes tienen una mala respuesta a pesar de tomar la medicación.

3c ¿Está el paciente tomando Levodopa? No Sí

3c.1. En caso afirmativo, minutos transcurridos desde la última dosis de Levodopa: ___

3.1. LENGUAJE

Instrucciones para el evaluador: Escuche el lenguaje espontáneo del paciente y mantenga una conversación con él, si es necesario. Temas sugeridos: pregúntele sobre su trabajo, aficiones, ejercicio o cómo ha llegado hasta la consulta. Evalúe el volumen, modulación (prosodia) y claridad, incluyendo mala articulación del lenguaje, palilalia (repetición de sílabas) y taquifemia (lenguaje rápido, juntando sílabas).

- | | |
|-------------|--|
| 0: Normal | Sin problemas de lenguaje. |
| 1: Mínimo | Pérdida de modulación, dicción o volumen, pero todas las palabras se entienden fácilmente. |
| 2: Leve | Pérdida de modulación, dicción o volumen, con algunas palabras poco claras, pero se pueden entender las frases en conjunto |
| 3: Moderado | El lenguaje es difícil de entender hasta tal punto que algunas, pero no todas las frases, se entienden mal. |
| 4: Grave | La mayor parte del lenguaje es difícil de entender o ininteligible. |

3.2. EXPRESIÓN FACIAL

Instrucciones para el evaluador: Observe al paciente sentado en reposo durante 10 segundos, mientras habla y sin hablar. Observe la frecuencia del parpadeo, si existe "cara de máscara" (amimia) o pérdida de la expresión facial, sonrisa espontánea y apertura de labios.

- | | |
|-------------|---|
| 0: Normal | Expresión facial normal. |
| 1: Mínimo | Mínima "cara de máscara" (amimia), manifestada únicamente por disminución de la frecuencia del parpadeo. |
| 2: Leve | Además de la disminución de la frecuencia de parpadeo, también presenta amimia en la parte inferior de la cara, es decir, hay menos movimientos alrededor de la boca, como menos sonrisa espontánea, pero sin apertura de los labios. |
| 3: Moderado | "Cara de máscara" (amimia) con apertura de labios parte del tiempo cuando la boca está en reposo. |
| 4: Grave | "Cara de máscara" (amimia) con apertura de labios la mayor parte del tiempo cuando la boca está en reposo. |

3.3. RIGIDEZ

Instrucciones para el evaluador: la rigidez se evalúa mediante movimientos pasivos lentos de las grandes articulaciones con el paciente en una posición relajada y el evaluador manipulando las extremidades y el cuello. Primero, explore sin maniobra de activación. Explore y evalúe el cuello y cada extremidad por separado. Para los brazos, examine las articulaciones de muñecas y codo simultáneamente. Para las piernas, examine las articulaciones de cadera y rodilla simultáneamente. Si no se detecta rigidez, utilice una maniobra de activación, como por ejemplo el golpeteo de dedos (*tapping*), abrir/cerrar el puño, o taconeo, con una extremidad que no esté siendo explorada. Explique al paciente que permanezca tan relajado como sea posible mientras usted explora la rigidez.

0: Normal	Sin rigidez.
1: Mínimo	Rigidez solo detectable con maniobra de activación.
2: Leve	La rigidez se detecta sin maniobra de activación, pero se consigue fácilmente el rango completo de movimiento.
3: Moderado	La rigidez se detecta sin maniobra de activación; se consigue el rango de movimiento completo con esfuerzo.
4: Grave	La rigidez se detecta sin maniobra de activación y no se consigue el rango completo de movimiento.

3.4. GOLPETEO DE DEDOS (*FINGER TAPPING*)

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que golpee el índice con el pulgar 10 veces tan rápida y ampliamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal	Sin problemas.
1: Mínimo	Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento de golpeteo; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de los 10 golpeteos.
2: Leve	Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante el golpeteo; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la secuencia de 10 golpeteos.
3: Moderado	Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el golpeteo o al menos una interrupción más prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del primer golpeteo.

4: Grave No puede o apenas puede realizar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.5. MOVIMIENTOS CON LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que cierre fuerte el puño con el brazo doblado por el codo de forma que muestre la palma de la mano al evaluador. Pida al paciente que abra y cierre la mano 10 veces tan rápida y completamente como le sea posible. Si el paciente no cierra fuerte el puño o no abre la mano completamente, recuérdelo que lo haga. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal Sin problemas.

1: Mínimo Cualquiera de lo siguiente: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la tarea.

2: Leve Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea.

3: Moderado Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) moderado enlentecimiento; c) la amplitud disminuye después de la primera secuencia de "abrir y cerrar".

4: Grave No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.6. MOVIMIENTOS DE PRONACIÓN-SUPINACION DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Explore cada mano por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que extienda el brazo hacia el frente con la palma de la mano hacia abajo; luego, que gire la palma de la mano hacia arriba y hacia abajo alternativamente 10 veces, tan rápida y completamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

0: Normal Sin problemas.

1: Mínimo Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la secuencia.

- 2: Leve Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la secuencia.
- 3: Moderado Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más prolongada (congelación) durante el movimiento en curso; b) moderado enlentecimiento; c) la amplitud disminuye después de la primera secuencia de supinación-pronación.
- 4: Grave No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.7. GOLPETEO CON LOS DEDOS DE LOS PIES (*TOE TAPPING*)

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos, con ambos pies sobre el suelo. Explore cada pie por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que coloque los talones en el suelo en una posición cómoda y luego golpee con los dedos de los pies (antepié) 10 veces tan amplia y rápidamente como sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos (dubitaciones), interrupciones y disminución de la amplitud.

- 0: Normal Sin problemas.
- 1: Mínimo Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento de golpeteo; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de los 10 golpeteos.
- 2: Leve Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea.
- 3: Moderado Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más larga (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del primer golpeteo.
- 4: Grave No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos.

3.8. AGILIDAD DE LAS PIERNAS

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos. El paciente debe tener ambos pies colocados cómodamente en el suelo. Puntúe cada pierna por separado. Haga una demostración de la tarea, pero no continúe realizándola mientras evalúa al paciente. Instruya al paciente para que ponga un pie en el suelo en una posición cómoda y luego lo levante y golpee el suelo 10 veces tan rápida y ampliamente como le

sea posible. Puntúe cada lado por separado, evaluando velocidad, amplitud, titubeos, interrupciones y disminución de la amplitud.

- | | |
|-------------|---|
| 0: Normal | Sin problemas. |
| 1: Mínimo | Cualquiera de los siguientes: a) el ritmo regular se rompe con una o dos interrupciones o titubeos en el movimiento; b) mínimo enlentecimiento; c) la amplitud disminuye cerca del final de la tarea. |
| 2: Leve | Cualquiera de los siguientes: a) de 3 a 5 interrupciones durante los movimientos; b) enlentecimiento leve; c) la amplitud disminuye hacia la mitad de la tarea. |
| 3: Moderado | Cualquiera de los siguientes: a) más de 5 interrupciones durante el movimiento o al menos una interrupción más larga (congelación) durante el movimiento en curso; b) enlentecimiento moderado; c) la amplitud disminuye después del primer golpeo. |
| 4: Grave | No puede o casi no puede ejecutar la tarea debido a enlentecimiento, interrupciones o decrementos. |

3.9. LEVANTARSE DE LA SILLA

Instrucciones para el evaluador: Haga que el paciente se siente en una silla con respaldo recto y reposabrazos, con ambos pies en el suelo y la espalda apoyada en el respaldo (si el paciente no es demasiado bajo). Pida al paciente que cruce los brazos sobre el pecho y se levante. Si no lo consigue, repita el intento dos veces más como máximo. Si sigue sin conseguirlo, permita al paciente que avance un poco hacia adelante en la silla para levantarse con los brazos cruzados sobre el pecho. Permita solo un intento en esta situación. Si tampoco lo consigue, permita al paciente que se levante apoyando las manos en el reposabrazos. Permita hasta tres intentos de levantarse. Si no lo consigue, ayude al paciente a levantarse. Después de que el paciente se levante, observe la postura para el ítem 3.13.

- | | |
|-------------|---|
| 0: Normal | Sin problemas. Es capaz de levantarse rápidamente sin titubeo. |
| 1: Mínimo | Se levanta más lentamente de lo normal; o puede necesitar más de un intento; o puede necesitar avanzar un poco hacia adelante en la silla para levantarse. No necesita usar los reposabrazos de la silla. |
| 2: Leve | Se levanta sin dificultad apoyándose en los reposabrazos. |
| 3: Moderado | Necesita apoyarse, pero tiende a caer hacia atrás; o puede tener que intentarlo más de una vez utilizando los reposabrazos, pero puede levantarse sin ayuda. |
| 4: Grave | Incapaz de levantarse sin ayuda. |

3.10. MARCHA

Instrucciones para el evaluador: La marcha se explora mejor haciendo que el paciente camine alejándose y acercándose al evaluador, de forma que se pueda observar fácilmente los lados izquierdo y derecho del cuerpo de manera simultánea. El paciente debe caminar al menos 10 metros (30 pies), luego girar y volver hacia el evaluador. Este ítem evalúa varios aspectos: amplitud de la zancada, velocidad de la zancada, altura a la que se levantan los pies, taloneo al caminar, giro y balanceo de los brazos, pero no la congelación (*freezing*). Evalúe también la “congelación de la marcha” (siguiente ítem 3.11) mientras el paciente camina. Observe la postura para el ítem 3.13.

- | | |
|-------------|--|
| 0: Normal | Sin problemas. |
| 1: Mínimo | Camina independientemente con mínima alteración de la marcha. |
| 2: Leve | Camina independientemente pero con alteración sustancial de la marcha. |
| 3: Moderado | Requiere un dispositivo de ayuda para caminar de forma segura (bastón, andador) pero no ayuda de otra persona. |
| 4: Grave | No puede andar en absoluto o solo camina con ayuda de otra persona. |

3.11. CONGELACIÓN DE LA MARCHA

Instrucciones para el evaluador: Mientras evalúa la marcha, evalúe también la presencia de cualquier episodio de congelación de la marcha. Observe si hay dubitación al inicio y movimientos “de titubeo” (*stuttering*) especialmente en el giro y cuando esté llegando al final de la tarea. Hasta donde la seguridad lo permita, los pacientes NO deben usar trucos sensoriales durante la evaluación.

- | | |
|-------------|--|
| 0: Normal | Sin congelación. |
| 1: Mínimo | Congelación al inicio, al girarse o al pasar una puerta con solo una interrupción durante cualquiera de estas actividades, pero luego continúa sin congelaciones durante la marcha en línea recta. |
| 2: Leve | Congelación al inicio, al girarse o al pasar una puerta con más de una interrupción durante cualquiera de estas actividades, pero luego continúa sin congelaciones durante la marcha en línea recta. |
| 3: Moderado | Aparece congelación una vez durante la marcha en línea recta. |
| 4: Grave | Aparece congelación varias veces durante la marcha en línea recta. |

3.12. ESTABILIDAD POSTURAL

Instrucciones para el evaluador: Esta prueba explora la respuesta a un desplazamiento súbito del cuerpo producido por un empujón rápido y enérgico sobre los hombros del paciente mientras permanece erguido de pie con los ojos abiertos y los pies comodamente separados y paralelos entre sí. Examine la retropulsión. Colóquese detrás del paciente y explíquele lo que va a ocurrir.

Explique que puede dar un paso atrás para evitar caerse. Debe haber una pared sólida detrás del evaluador, a 1-2 metros de distancia al menos para poder observar el número de pasos en retroimpulsión. El primer empujón es sólo de demostración, intencionadamente leve y no se evalúa. En el segundo, se empuja los hombros vigorosamente hacia el evaluador, con suficiente fuerza como para desplazar el centro de gravedad del paciente y que éste TENGA QUE dar un paso hacia atrás. El evaluador debe estar preparado para sujetar al paciente, pero debe ponerse suficientemente atrás como para permitir que el paciente dé varios pasos y se pueda recuperar por sí solo. No permita que el paciente flexione el cuerpo hacia delante anormalmente anticipándose al empujón. Observe el número de pasos hacia atrás o si se cae. Hasta dos pasos hacia atrás para recuperarse se considera normal, por lo que se considera anormal a partir de tres pasos. Si el paciente no comprende la prueba, el evaluador puede repetirla, de tal forma que la puntuación se base en la valoración que el evaluador piense que refleja las limitaciones del paciente en lugar de la falta de comprensión o de preparación. Observe la postura al estar de pie para el ítem 3.13.

- | | |
|-------------|---|
| 0: Normal | Sin problemas: el paciente se recupera en uno o dos pasos. |
| 1: Mínimo | De 3 a 5 pasos, pero el paciente se recupera sin ayuda. |
| 2: Leve | Más de 5 pasos, pero el paciente se recupera sin ayuda. |
| 3: Moderado | Permanece de pie de forma segura, pero con ausencia de respuesta postural; se cae si el evaluador no lo sujeta. |
| 4: Grave | Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente o solo con un ligero empujón en los hombros. |

3.13. POSTURA

Instrucciones para el evaluador: La postura se evalúa con el paciente erguido de pie después de levantarse de una silla, durante la marcha, y mientras se evalúan los reflejos posturales. Si observa una postura anormal, pida al paciente que se ponga derecho para ver si la postura mejora (ver la opción 2 más abajo). Evalúe la peor postura que haya observado en estos tres momentos de observación. Observe si hay flexión e inclinación hacia los lados.

- | | |
|-------------|---|
| 0: Normal | Sin problemas. |
| 1: Mínimo | El paciente no está totalmente erguido, pero la postura puede ser normal para una persona mayor. |
| 2: Leve | Evidente flexión, escoliosis o inclinación hacia un lado, pero el paciente puede corregir hasta adoptar una postura normal si se le pide. |
| 3: Moderado | Postura encorvada, escoliosis o inclinación hacia un lado, que el paciente no puede corregir voluntariamente hasta una postura normal. |
| 4: Grave | Flexión, escoliosis o inclinación con anormalidad postural extrema. |

3.14. ESPONTANEIDAD GLOBAL DEL MOVIMIENTO (BRADICINESIA CORPORAL)

Instrucciones para el evaluador: Esta puntuación global combina todas las observaciones sobre enlentecimiento, titubeos, y escasa amplitud y pobreza de movimientos en general, incluyendo una reducción en la gesticulación y en el cruce de piernas. La evaluación se basa en la impresión global del evaluador después de observar la gesticulación espontánea mientras el paciente está sentado, y la forma de levantarse y caminar.

- 0: Normal Sin problemas.
- 1: Mínimo Mínimo enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
- 2: Leve Leve enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
- 3: Moderado Moderado enlentecimiento global y pobreza de movimientos espontáneos.
- 4: Grave Enlentecimiento global grave y pobreza de movimientos espontáneos.

3.15. TEMBLOR POSTURAL DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Se incluye en la evaluación todo temblor, incluido el temblor de reposo re-emergente, que esté presente en esta postura. Evalúe cada mano por separado. Evalúe la mayor amplitud observada. Instruya al paciente para que estire los brazos hacia delante con las palmas de las manos hacia abajo. La muñeca debe estar recta y los dedos cómodamente separados de tal forma que no se toquen entre sí. Observe esta postura durante 10 segundos.

- 0: Normal Sin temblor.
- 1: Mínimo Hay temblor pero de una amplitud menor de 1 cm.
- 2: Leve El temblor tiene una amplitud de al menos 1 cm pero menor de 3 cm.
- 3: Moderado El temblor tiene una amplitud de al menos 3 cm pero menor de 10 cm.
- 4: Grave El temblor tiene una amplitud de al menos 10 cm.

3.16. TEMBLOR DE ACCIÓN DE LAS MANOS

Instrucciones para el evaluador: Se evalúa con la maniobra dedo-nariz. Partiendo de la posición con los brazos estirados, pida al paciente que toque tres veces la punta de la nariz con un dedo de cada mano, llegando tan lejos como sea posible para tocar el dedo del evaluador. La maniobra dedo-nariz debe ejecutarse lo suficientemente lenta para que no se encubra cualquier temblor, lo que ocurriría con movimientos del brazo muy rápidos. Repetir con la otra mano, evaluando cada mano por separado. El temblor puede estar presente durante el transcurso del movimiento o cuando se alcance cualquiera de los objetivos (nariz o dedo). Evalúe la mayor amplitud observada.

- 0: Normal Sin temblor.

- 1: Mínimo Hay temblor pero de una amplitud menor de 1 cm.
- 2: Leve El temblor tiene una amplitud de al menos 1 cm pero menor de 3 cm.
- 3: Moderado El temblor tiene una amplitud de al menos 3 cm. pero menor de 10 cm.
- 4: Grave El temblor tiene una amplitud de al menos 10 cm.

3.17. AMPLITUD DEL TEMBLOR DE REPOSO

Instrucciones para el evaluador: Este ítem y el siguiente se han colocado intencionadamente al final de la exploración con el propósito de permitir que el evaluador reúna las observaciones sobre el temblor de reposo que aparezca durante la exploración, incluyendo cuando el paciente está sentado tranquilamente, al caminar y durante aquellas actividades en que mueva determinadas partes del cuerpo mientras otras están en reposo. Considere como puntuación final la amplitud máxima que observe en cualquier momento. Evalúe solo la amplitud y no la persistencia o intermitencia del temblor.

Como parte de esta evaluación, el paciente debe estar sentado tranquilamente en una silla con las manos apoyadas en el reposa-brazos (no en el regazo) y los pies apoyados en el suelo de forma cómoda, durante 10 segundos, sin recibir ninguna otra indicación. El temblor de reposo se evalúa por separado para cada extremidad y también para el labio y la mandíbula. Considere como evaluación final sólo la amplitud máxima que haya observado en cualquier momento.

Puntuación para las extremidades

- 0: Normal Sin temblor.
- 1: Mínimo < 1 cm de amplitud máxima.
- 2: Leve > 1 cm pero < 3 cm de amplitud máxima.
- 3: Moderado 3-10 cm de amplitud máxima.
- 4: Grave > 10 cm de amplitud máxima.

Puntuación para labio/mandíbula

- 0: Normal Sin temblor.
- 1: Mínimo < 1 cm de amplitud máxima.
- 2: Leve > 1 cm pero < 2 cm de amplitud máxima.
- 3: Moderado > 2 pero < 3 cm de amplitud máxima.
- 4: Grave > 3 cm de amplitud máxima.

3.18. PERSISTENCIA DEL TEMBLOR DE REPOSO

Instrucciones para el evaluador: Este ítem recibe una puntuación única para todo el temblor de reposo y se centra en la persistencia de dicho temblor durante la exploración, cuando diferentes partes del cuerpo están en reposo. Se puntúa al final de la exploración con el propósito de unir en la evaluación varios minutos de información.

- 0: Normal Sin temblor.
- 1: Mínimo El temblor de reposo está presente < 25% del tiempo total de la exploración.
- 2: Leve El temblor de reposo está presente 26-50% del tiempo total de la exploración.
- 3: Moderado El temblor de reposo está presente 51-75% del tiempo total de la exploración.
- 4: Grave El temblor de reposo está presente > 75% del tiempo total de la exploración.

IMPACTO DE LA DISCINESIA EN LA PUNTUACIÓN DE LA PARTE III

- A. ¿Hubo durante la exploración discinesias (corea o distonía)? No Sí
- B. En caso afirmativo, ¿interfirieron estos movimientos con la puntuación? No Sí

ESTADIOS DE HOEHN Y YAHR

- 0 Asintomático
- 1 Afectación unilateral únicamente
- 2 Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
- 3 Afectación leve a moderada; cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente; necesita ayuda para recuperarse en la "prueba del empujón".
- 4 Discapacidad grave; todavía es capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
- 5 Confinado en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

CUESTIONARIO ACERCA DEL CONGELAMIENTO DE LA MARCHA

Versión en español (Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, 2011).

Todas las respuestas, excepto la respuesta al reactivo 3, deben ser basadas en su experiencia durante la última semana. Este cuestionario debe ser completado por el investigador después de haber preguntado y demostrado el fenómeno de congelamiento, si fuese necesario.

Durante su peor estado-usted camina:

- 0. Normalmente
- 1. Casi normalmente, algo lento
- 2. Lento pero completamente independiente
- 3. Necesita asistencia o bastón/andadera para caminar
- 4. Incapaz de caminar

2. ¿Las dificultades para caminar afectan sus actividades diarias y su independencia?

- 0. No
- 1. Levemente
- 2. Moderadamente
- 3. Severamente
- 4. Incapaz de caminar

3. ¿Siente que sus pies se quedan pegados al piso mientras camina, o al dar la vuelta o cuando está intentando iniciar la marcha (congelamiento)?

- 0. Nunca
- 1. Muy raro (alrededor de una vez al mes)
- 2. Raramente (alrededor de una vez a la semana)
- 3. Seguido (alrededor de una vez al día)
- 4. Siempre (alrededor de cada vez que camina)

4. ¿Cuánto dura su episodio más largo de congelamiento?

- 0. Nunca ha pasado
- 1. De 1-2 segundos
- 2. De 3-10 segundos
- 3. De 11-30 segundos
- 4. Incapaz de caminar por más de 30 segundos

5. ¿Qué tan largo es su episodio típico de titubeo para iniciar la marcha? (congelamiento para dar el primer paso)

- 0. No hay
- 1. Toma más de 1 segundo empezar a caminar
- 2. Toma más de 3 segundo empezar a caminar
- 3. Toma más de 10 segundos empezar a caminar
- 4. Toma más de 30 segundos empezar a caminar

6. Cuánto dura su episodio típico de titubeo para dar vuelta? (congelamiento al dar la vuelta)

- 0. No hay
- 1. Continúa el giro en 1-2 segundos
- 2. Continúa el giro en 3-10 segundos
- 3. Continúa el giro en 11-30 segundos
- 4. Incapaz de reiniciar el giro por más de 30 segundos

Dynamic Gait Index

Description:

Developed to assess the likelihood of falling in older adults. Designed to test eight facets of gait.

Equipment needed: Box (Shoebox), Cones (2), Stairs, 20' walkway, 15" wide

Completion:

Time: 15 minutes

Scoring: A four-point ordinal scale, ranging from 0-3. "0" indicates the lowest level of function and "3" the highest level of function.

Total Score = 24

Interpretation: $\leq 19/24$ = predictive of falls in the elderly
 $> 22/24$ = safe ambulators

1. Gait level surface _____

Instructions: Walk at your normal speed from here to the next mark (20')

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Walks 20', no assistive devices, good speed, no evidence for imbalance, normal gait pattern
- (2) Mild Impairment: Walks 20', uses assistive devices, slower speed, mild gait deviations.
- (1) Moderate Impairment: Walks 20', slow speed, abnormal gait pattern, evidence for imbalance.
- (0) Severe Impairment: Cannot walk 20' without assistance, severe gait deviations or imbalance.

2. Change in gait speed _____

Instructions: Begin walking at your normal pace (for 5'), when I tell you "go," walk as fast as you can (for 5'). When I tell you "slow," walk as slowly as you can (for 5').

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Able to smoothly change walking speed without loss of balance or gait deviation. Shows a significant difference in walking speeds between normal, fast and slow speeds.
- (2) Mild Impairment: Is able to change speed but demonstrates mild gait deviations, or not gait deviations but unable to achieve a significant change in velocity, or uses an assistive device.
- (1) Moderate Impairment: Makes only minor adjustments to walking speed, or accomplishes a change in speed with significant gait deviations, or changes speed but has significant gait deviations, or changes speed but loses balance but is able to recover and continue walking.
- (0) Severe Impairment: Cannot change speeds, or loses balance and has to reach for wall or be caught.

3. Gait with horizontal head turns _____

Instructions: Begin walking at your normal pace. When I tell you to "look right," keep walking straight, but turn your head to the right. Keep looking to the right until I tell you, "look left," then keep walking straight and turn your head to the left. Keep your head to the left until I tell you "look straight," then keep walking straight, but return your head to the center.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Performs head turns smoothly with no change in gait.
- (2) Mild Impairment: Performs head turns smoothly with slight change in gait velocity, i.e., minor disruption to smooth gait path or uses walking aid.
- (1) Moderate Impairment: Performs head turns with moderate change in gait velocity, slows down, staggers but recovers, can continue to walk.
- (0) Severe Impairment: Performs task with severe disruption of gait, i.e., staggers outside 15" path, loses balance, stops, reaches for wall.

4. Gait with vertical head turns _____

Instructions: Begin walking at your normal pace. When I tell you to “look up,” keep walking straight, but tip your head up. Keep looking up until I tell you, “look down,” then keep walking straight and tip your head down. Keep your head down until I tell you “look straight,” then keep walking straight, but return your head to the center.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Performs head turns smoothly with no change in gait.
- (2) Mild Impairment: Performs head turns smoothly with slight change in gait velocity, i.e., minor disruption to smooth gait path or uses walking aid.
- (1) Moderate Impairment: Performs head turns with moderate change in gait velocity, slows down, staggers but recovers, can continue to walk.
- (0) Severe Impairment: Performs task with severe disruption of gait, i.e., staggers outside 15” path, loses balance, stops, reaches for wall.

5. Gait and pivot turn _____

Instructions: Begin walking at your normal pace. When I tell you, “turn and stop,” turn as quickly as you can to face the opposite direction and stop.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Pivot turns safely within 3 seconds and stops quickly with no loss of balance.
- (2) Mild Impairment: Pivot turns safely in > 3 seconds and stops with no loss of balance.
- (1) Moderate Impairment: Turns slowly, requires verbal cueing, requires several small steps to catch balance following turn and stop.
- (0) Severe Impairment: Cannot turn safely, requires assistance to turn and stop.

6. Step over obstacle _____

Instructions: Begin walking at your normal speed. When you come to the shoebox, step over it, not around it, and keep walking.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Is able to step over the box without changing gait speed, no evidence of imbalance.
- (2) Mild Impairment: Is able to step over box, but must slow down and adjust steps to clear box safely.
- (1) Moderate Impairment: Is able to step over box but must stop, then step over. May require verbal cueing.
- (0) Severe Impairment: Cannot perform without assistance.

7. Step around obstacles _____

Instructions: Begin walking at normal speed. When you come to the first cone (about 6’ away), walk around the right side of it. When you come to the second cone (6’ past first cone), walk around it to the left.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Is able to walk around cones safely without changing gait speed; no evidence of imbalance.
- (2) Mild Impairment: Is able to step around both cones, but must slow down and adjust steps to clear cones.
- (1) Moderate Impairment: Is able to clear cones but must significantly slow, speed to accomplish task, or requires verbal cueing.
- (0) Severe Impairment: Unable to clear cones, walks into one or both cones, or requires physical assistance.

8. Steps _____

Instructions: Walk up these stairs as you would at home, i.e., using the railing if necessary. At the top, turn around and walk down.

Grading: Mark the lowest category that applies.

- (3) Normal: Alternating feet, no rail.
- (2) Mild Impairment: Alternating feet, must use rail.
- (1) Moderate Impairment: Two feet to a stair, must use rail.
- (0) Severe Impairment: Cannot do safely.

TOTAL SCORE: ____ / 24

References:

- 1. Herdman SJ. *Vestibular Rehabilitation*. 2nd ed. Philadelphia, PA: F.A.Davis Co; 2000.
- 2. Shumway-Cook A, Woollacott M. *Motor Control Theory and Applications*, Williams and Wilkins Baltimore, 1995: 323-324

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA						Copiar el cubo Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos						
[]		[]		[]		[]		___/5						
IDENTIFICACIÓN								___/3						
MEMORIA		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos					
		1er intento												
		2º intento												
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.)		El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2				___/2						
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB				___/1						
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3					
				4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.										
LENGUAJE		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []						___/2						
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [] ____ (N ≥ 11 palabras)						___/1						
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla						___/2						
RECUERDO DIFERIDO		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente					
				[]	[]	[]	[]	[]						
Optativo		Pista de categoría												
		Pista elección múltiple												
ORIENTACIÓN		[]	Día del mes (fecha)	[]	Mes	[]	Año	[]	Día de la semana	[]	Lugar	[]	Localidad	___/6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios						

Anexo 3. Resultados descriptivos y comparaciones entre los subtipos motores del grupo de pacientes con EP

Tabla 18. Resultados del test de MoCA y el GDI para subtipos motores de grupo pacientes

Dominios individuales de la prueba MoCA	Pacientes PIGD (n=18)	Pacientes TD (n=7)	Valor- p
Dominio visuoespacial / ejecutivo			
TMT B	10 (55%)	3 (43%)	0.56
Copia del Cubo	9 (50%)	1 (14%)	0.10
Test del Reloj	4 (22%)	3 (43%)	0.74
Dominio identificación	5 (20%)	1 (14%)	0.65
Dominio atención			
Serie de Números	10 (56%)	3 (43%)	0.56
Ejecución continua	4 (22%)	4 (57%)	0.09
Resta consecutiva	11 (61%)	3 (43%)	0.40
Dominio lenguaje			
Repetición frases	7 (39%)	0 (0%)	0.05
Fluidez fonológica	7 (39%)	2 (29%)	0.62
Dominio abstracción	12 (67%)	5 (71%)	0.81
Dominio recuerdo diferido	15 (83%)	5 (71%)	0.50
Dominio orientación	6 (33%)	3 (43%)	0.65
Total, MoCA**	20 (IQR 16-26)	23 (IQR 16-26)	-
Dominios individuales del DGI	Pacientes PIGD (n=18)	Pacientes TD (n=7)	Valor- p
Marcha	6 (33%)	2 (29%)	0.81
Marcha cambios de velocidad	6 (33%)	1 (14%)	0.34
Marcha con giro de la cabeza horizontal	13 (72%)	5 (71%)	0.96
Marcha con giro de la cabeza vertical	13 (72%)	4 (57%)	0.46
Marcha y giro de 180°	6 (33%)	3 (43%)	0.65
Pasos sobre obstáculo	7 (39%)	1 (14%)	0.23
Pasos alrededor de obstáculos	7 (39%)	2 (29%)	0.62
Escaleras	12 (67%)	2 (29%)	0.08
Total, GDI**	21 (IQR 20-24)	23 (IQR 21-24)	-

n (%),p: Chi-cuadrado

Valores significativos: p<0.05

**Mediana (IQR: Rango intercuartilico)

Anexo 4. Modelos de regresión logística preliminares y final con sus respectivas pruebas de comprobación.

Tabla 19. Modelo preliminar con variables como edad, clínicas, velocidad y espaciotemporales de miembros superiores.

Logistic regression		Number of obs	=	50
		LR chi2(5)	=	30.98
		Prob > chi2	=	0.0000
Log likelihood = -19.168984		Pseudo R2	=	0.4469

GRUPO	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
age	.9658157	.0467056	-0.72	0.472	.8784788 1.061835
speed_t_1	.0263707	.0705494	-1.36	0.174	.0001393 4.992701
coef_asim_sup	4.10e+07	2.36e+08	3.05	0.002	523.3603 3.21e+12
moca_total_c154	.9574906	.0915064	-0.45	0.649	.793937 1.154737
totalgdi_c161	.6125979	.1495361	-2.01	0.045	.379661 .9884508
_cons	3602839	2.77e+07	1.96	0.050	1.00881 1.29e+13

Tabla 20. Correcta clasificación del modelo preliminar

Logistic model for GRUPO			
	True		
Classified	D	~D	Total
+	17	5	22
-	8	20	28
Total	25	25	50
Classified + if predicted Pr(D) >= .5			
True D defined as GRUPO != 0			
Sensitivity	Pr(+ D)		68.00%
Specificity	Pr(- ~D)		80.00%
Positive predictive value	Pr(D +)		77.27%
Negative predictive value	Pr(~D -)		71.43%
False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)		20.00%
False - rate for true D	Pr(- D)		32.00%
False + rate for classified +	Pr(~D +)		22.73%
False - rate for classified -	Pr(D -)		28.57%
Correctly classified			74.00%

Tabla 21. Bondad de ajuste del modelo preliminar

```

Logistic model for GRUPO, goodness-of-fit test

(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)

    number of observations =      50
    number of groups      =      10
    Hosmer-Lemeshow chi2(8) =     8.73
    Prob > chi2           =     0.3656
    
```

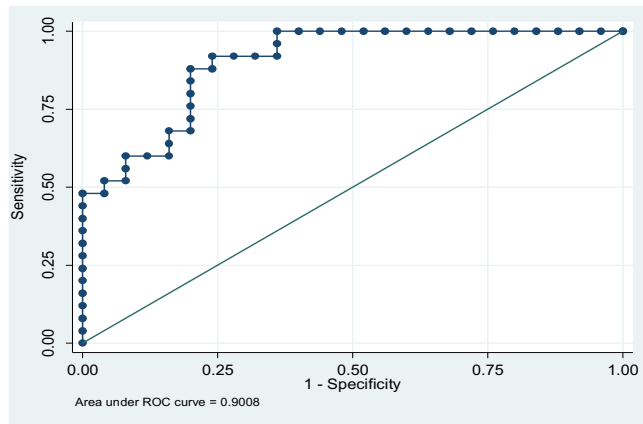


Figura 17. Área bajo la curva del modelo preliminar

Tabla 22. Modelo con la selección de variables (nivel de significancia <0.05).

Logistic regression		Number of obs	=	50		
		LR chi2(3)	=	28.52		
		Prob > chi2	=	0.0000		
Log likelihood = -20.396429		Pseudo R2	=	0.4115		
GRUPO	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
age	.9724585	.0437358	-0.62	0.535	.8904073	1.062071
coef_asim_sup	2.62e+07	1.41e+08	3.17	0.002	685.4937	1.00e+12
totalgdi_c161	.5678602	.1224164	-2.62	0.009	.3721721	.8664412
_cons	162231.2	1008282	1.93	0.054	.8314461	3.17e+10

Tabla 23. Correcta clasificación del modelo final

```

Logistic model for GRUPO
number of observations =      50
area under ROC curve   =  0.9024

.      estat class

Logistic model for GRUPO

```

Classified	True		Total
	D	~D	
+	19	4	23
-	6	21	27
Total	25	25	50

```

Classified + if predicted Pr(D) >= .5
True D defined as GRUPO != 0

```

Sensitivity	Pr(+ D)	76.00%
Specificity	Pr(- ~D)	84.00%
Positive predictive value	Pr(D +)	82.61%
Negative predictive value	Pr(~D -)	77.78%
False + rate for true ~D	Pr(+ ~D)	16.00%
False - rate for true D	Pr(- D)	24.00%
False + rate for classified +	Pr(~D +)	17.39%
False - rate for classified -	Pr(D -)	22.22%
Correctly classified		80.00%

Tabla 24. Bondad de ajuste del modelo final

```

Logistic model for GRUPO, goodness-of-fit test

(Table collapsed on quantiles of estimated probabilities)

number of observations =      50
number of groups      =      10
Hosmer-Lemeshow chi2(8) =      7.22
Prob > chi2           =      0.5130

```

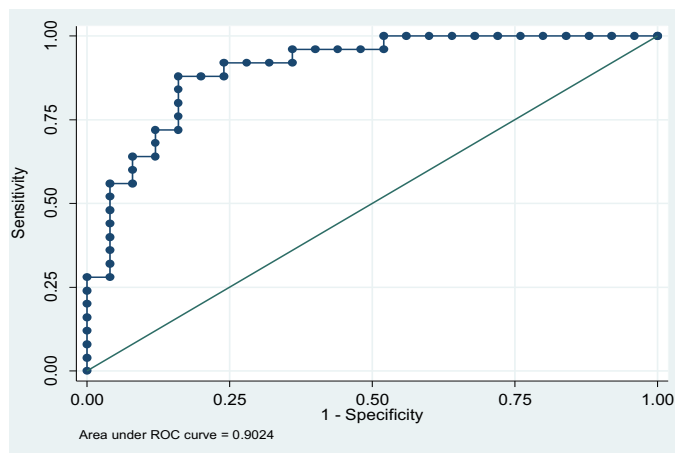


Figura 18. Área bajo la curva del modelo final.

Tabla 25. Resultados puntos de corte coeficiente de asimetría balanceo de brazos.

Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= .005)	100.00%	0.00%	50.00%	1	
(>= .009)	96.00%	8.00%	52.00%	1.0435	0.5
(>= .013)	92.00%	8.00%	50.00%	1	1
(>= .017)	92.00%	12.00%	52.00%	1.0455	0.6667
(>= .027)	92.00%	16.00%	54.00%	1.0952	0.5
(>= .032)	92.00%	20.00%	56.00%	1.15	0.4
(>= .034)	92.00%	24.00%	58.00%	1.2105	0.3333
(>= .035)	88.00%	24.00%	56.00%	1.1579	0.5
(>= .038)	88.00%	28.00%	58.00%	1.2222	0.4286
(>= .042)	88.00%	32.00%	60.00%	1.2941	0.375
(>= .047)	88.00%	36.00%	62.00%	1.375	0.3333
(>= .052)	84.00%	36.00%	60.00%	1.3125	0.4444
(>= .062)	84.00%	40.00%	62.00%	1.4	0.4
(>= .063)	84.00%	44.00%	64.00%	1.5	0.3636
(>= .071)	84.00%	52.00%	68.00%	1.75	0.3077
(>= .073)	84.00%	56.00%	70.00%	1.9091	0.2857
(>= .082)	84.00%	64.00%	74.00%	2.3333	0.25
(>= .084)	84.00%	68.00%	76.00%	2.625	0.2353
(>= .085)	80.00%	68.00%	74.00%	2.5	0.2941
(>= .087)	80.00%	72.00%	76.00%	2.8571	0.2778
(>= .09)	76.00%	76.00%	76.00%	3.1667	0.3158
(>= .093)	72.00%	76.00%	74.00%	3	0.3684
(>= .097)	72.00%	80.00%	76.00%	3.6	0.35
(>= .111)	72.00%	84.00%	78.00%	4.5	0.3333
(>= .112)	68.00%	84.00%	76.00%	4.25	0.381
(>= .118)	64.00%	84.00%	74.00%	4	0.4286
(>= .135)	60.00%	84.00%	72.00%	3.75	0.4762
(>= .138)	56.00%	84.00%	70.00%	3.5	0.5238
(>= .164)	52.00%	84.00%	68.00%	3.25	0.5714
(>= .166)	48.00%	84.00%	66.00%	3	0.619
(>= .171)	48.00%	88.00%	68.00%	4	0.5909
(>= .177)	48.00%	92.00%	70.00%	6	0.5652
(>= .194)	44.00%	92.00%	68.00%	5.5	0.6087
(>= .214)	40.00%	92.00%	66.00%	5	0.6522
(>= .22)	40.00%	96.00%	68.00%	10	0.625
(>= .226)	36.00%	96.00%	66.00%	9	0.6667

(>= .236)	32.00%	96.00%	64.00%	8	0.7083
(>= .251)	24.00%	96.00%	60.00%	6	0.7917
(>= .263)	20.00%	96.00%	58.00%	5	0.8333
(>= .276)	16.00%	96.00%	56.00%	4	0.875
(>= .287)	12.00%	96.00%	54.00%	3	0.9167
(>= .316)	12.00%	100.00%	56.00%		0.88
(>= .336)	8.00%	100.00%	54.00%		0.92
(>= .343)	4.00%	100.00%	52.00%		0.96
(> .343)	0.00%	100.00%	50.00%		1

Anexo 5. Listado de publicaciones relacionadas con el proyecto.



JUNTA DIRECTIVA 2013 - 2016

PRESIDENTE
Dr. IGNACIO E. ARELLO

VICEPRESIDENTE
Dr. SERGIO FRANCISCO RAMÍREZ

SECRETARIO EJECUTIVO
Dr. ARISTIDES DÚQUE

TESORERO
Dra. PATRICIA QUINTERO

VEEDOR
Dr. ANTONIO SCHELESINGER

Vocales Principales:

Dr. MICHEL VOUCY
Capítulo Antioquia

Dr. IVAN MAURICIO PEÑA
Capítulo Oriente

Dr. GUSTAVO EDUARDO RAMOS
Capítulo Sur Occidente

Dr. BERNARDO URIBE
Capítulo Eje Cafetero

Dr. GERMAN ALONSO PALACIOS
Capítulo Tolima Grande

Dra. NOHEMI MEZA
Capítulo Costa Atlántica

Dra. ANGELA GÓMEZ
Capítulo Central

Vocales Suplentes:

Dr. CESAR FRANCO
Capítulo Antioquia

Dr. OSCAR PRADELLA
Capítulo Oriente

Dra. ADRIANA CABALLERO
Capítulo Sur Occidente

Dr. RAFAEL LOPEZ
Capítulo Eje Cafetero

Dr. RAUL PALMA
Capítulo Tolima Grande

Dr. ATELIO ROSANÍA -
Capítulo Costa Atlántica

Dr. FIDEL SOBRINO
Capítulo Central

Representante de los Residentes:

JEAN PAUL VERDARA

La Asociación Colombiana de Neurología CERTIFICA que durante el XIII Congreso Colombiano de Neurología 2018 se presentó en formato Presentación oral el trabajo:

“Análisis del balanceo de brazos en pacientes en estadio temprano de enfermedad de Parkinson usando una cámara RGBD (Kinect®).”

MERECEDOR AL PRIMER PUESTO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN PRESENTACION ORAL

Autores: -Jorge Luis Orozco MD.

Coautores: -Beatriz Muñoz MSc cPhD, Alejandro Enriquez-Marulanda MD, Jaime Valderrama-Chaparro MD, Juan David Arango-Paredes cMSc, Yor Jaggy Castaño-Pino, Yoseth Ariza-Araújo MD MSc, Andrés Navarro MSc PhD, Jorge Luis Orozco MD.

Dado en la ciudad de Barranquilla, el 17 de marzo de 2018

MARCO VENEGAS, MD
Coordinador Comité de Trabajos de Investigación
XII Congreso Colombiano de Neurología ACN.

Asociación Colombiana de Neurología - ACN

Carrera 11B No. 99-54 Oficina 401 Tels. (57-1) 6112051 - 6112474 - 2363751
eventos@acnweb.org, o contabilidad@acnweb.org, o publicaciones@acnweb.org

Página Web: www.acnweb.org

Research Report

Objective Arm Swing Analysis in Early-Stage Parkinson's Disease Using an RGB-D Camera (Kinect®)

Beatriz Muñoz Ospina^{a,b,c}, Jaime Andrés Valderrama Chaparro^{a,c}, Juan David Arango Paredes^b, Yor Jaggy Castañó Pino^b, Andrés Navarro^b and Jorge Luis Orozco^{a,b,c,*}

^aFundación Valle del Lili, Departamento de Neurología, Cali, Colombia

^bi2t Research Group, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^cCentro de investigaciones Clínicas (CIC), Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Accepted 31 July 2018

Abstract

Background: Arm swing changes are common even in the early stages of Parkinson's disease (PD). We hypothesized that arm swing changes decrease with age and can be detected using a low-cost, RGB-D depth-sensing camera.

Objective: This study aimed to assess the differences in arm swing between PD patients and healthy participants and to investigate the possible effects of aging on these differences.

Methods: Twenty-five PD patients (aged 45–87 years) and 25 age-matched, healthy subjects (aged 46–88 years) were included. Clinical variables were evaluated using a descriptive analysis. No spatiotemporal variables were normally distributed; therefore, we used a Mann–Whitney U test to compare the continuous variables between groups and to perform age-stratified analysis. A receiver operating characteristic analysis was generated to evaluate the discrimination activity of arm swing asymmetry (ASA).

Results: The PD group showed significant reductions in arm swing magnitude (left, $p=0.002$; right, $p=0.006$) and arm swing speed (left, $p=0.002$; right, $p=0.004$) and significantly greater ASA ($p<0.001$). The age-stratified analysis showed significant differences in ASA in the 40–59-year group ($p=0.001$) and bilateral arm swing magnitude in the 60–66-year group. No differences were found in those aged >67 years.

Conclusions: The camera detected differences in ASA, arm swing speed, and arm swing magnitude between PD patients and healthy individuals. Analysis of arm swing variables should be stratified by age, and the validity of the analysis may be questionable in patients aged >67 years.

Keywords: Parkinson's disease, gait, aging, biomechanics, Kinect, depth camera

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. Nearly 6.2 million individuals are currently affected worldwide, and some studies have estimated that its incidence is

sharply increasing [1]. This increase will pose a greater public health challenge as global populations continue to age, thus requiring new strategies for early and accurate diagnosis of PD and for its proper monitoring and management.

Gait kinematic changes and spatiotemporal characteristics are hallmarks of PD and are used in its diagnosis [2]; in addition, identification of bradykinesia, resting tremor, postural instability, and rigidity are fundamental to the neurological evaluation of

*Correspondence to: Jorge Luis Orozco, Department of Neurology, Fundación Valle del Lili, Carrera 9 # 18–49, Cali, Colombia. Tel: +57 2 3319090/Ext. 7488; E-mail: jlorozcoval@grail.com

Automated Gait Analysis using a Kinect Camera and Wavelets

Beatriz Muñoz

Clínica Fundación Valle del Lili
Cali, Colombia
e-mail: beatriz.munoz@fvl.org.co

Juan David Arango Paredes
i2t Research Team
Universidad Icesi
Cali, Colombia
e-mail: jdarango@icesi.edu.co

Yor Jaggy Castaño-Pino

i2t Research Team
Universidad Icesi
Cali, Colombia
e-mail: yor.castano@correo.icesi.edu.co

Andrés Navarro

i2t Research Team
Universidad Icesi
Cali, Colombia
e-mail: anavarro@icesi.edu.co

Abstract—Studies of Parkinson's Disease (PD) have generated particular interest in factors such as gait and posture patterns and fall risk. Human gait patterns involve a basic gait cycle that is composed of two phases: stance and swing. With gait analysis, we can derive values for spatiotemporal variables such as the walking speed, cadence, and stride length from these stance and swing phases. In this paper, we use a low-cost, quick-setup, and portable system to capture gait signals, and propose a novel method for automatically obtaining gait phases (swing and stance) using wavelets and a Kinect camera. We tested this method on six PD patients and six healthy subjects in a clinical context, finding that it could classify the gait phases with 93% accuracy, compared with clinical judgment. Such a procedure could allow clinicians to rapidly, easily, and non-invasively diagnose and assess PD patients via objective and automatic data analysis.

Keywords—wavelet; swing; stance; gait; gait analysis; spatiotemporal; Kinect; Parkinson's disease

I. INTRODUCTION

Aging is an increasingly important public health issue due to growing population sizes and life expectancies. As the population ages, chronic conditions become more prevalent and people's health needs grow more complex. Parkinson's disease (PD), a chronic condition, can be diagnosed and monitored by analyzing gait and posture patterns that may indicate an increased fall risk. These variables directly impact patients' autonomy, independence, and overall health [1, 3].

Clinical gait assessment, as performed by physicians or other healthcare professionals, uses a variety of tests, scales, and indexes to evaluate key variables, but these diagnostic instruments can be very inaccurate. They often involve assessing values by eye, rather than making the kind of detailed measurements that would enable the patient's health to be evaluated quantitatively. For example, variables such as walking speed, cadence, pivot turn, and stride length are evaluated on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS-III) or Dynamic Gait Index (DGI), on a scale

of 0 (normal) to 4 (severe) or 3 (normal) to 0 (severe), respectively. The UPDRS-III and DGI are commonly used by physicians to clinically assess PD in their offices.

Motion-capture systems, such as Vicon Motion Systems or GAITRite, are sometimes used in laboratory settings to record gait patterns quantitatively and precisely, to help with more complex gait and posture analyses for the physical rehabilitation, sports, video, and gaming industries [4-6]. Such systems are very costly, however, in terms of the examination time, patient preparation, accessibility, space, and technical expertise required.

Recently, medium-complexity motion-capture systems have come onto the market, measuring clinically-useful variables with sufficiently low costs and setup times that they can be used routinely in clinical environments. Microsoft's Kinect sensor is being tested for use as a primary motion-capture sensor in clinical contexts, and several gait analysis studies have shown that its accuracy is sufficient for PD assessment, with the appropriate software [7-13].

Human gait patterns can be quantified in terms of the time and distance between the points where each heel contacts the ground. The gait cycle is composed of stance and swing phases, which cover the times when one heel is in contact with the ground and when the same heel is off the ground, respectively. These gait phases are used to calculate metrics such as the walking speed, cadence, and stride length, allowing clinicians to characterize PD-related gait-pattern abnormalities in quantitative terms [14-16].

Here, we use a Kinect for gait analysis, which should enable us to record spatiotemporal data that allows the stance and swing phases to be distinguished quantitatively. We analyze the Kinect data in such a way that clinicians could use the device to automatically and quickly detect abnormalities in their patients' gait patterns.

In this paper, we explore the feasibility of applying wavelet techniques to gait signals, which we believe is a novel method of classifying the stance and swing phases automatically. The classification process is guided by clinical

Chapter

Smart Tracking and Wearables: Techniques in Gait Analysis and Movement in Pathological Aging

Beatriz Muñoz, Jaime Valderrama, Jorge Orozco, Yor Castaño, Linda Montilla, Domiciano Rincon and Andres Navarro

Abstract

In this chapter, we describe the aging process and, more specifically, the pathological aging, associated with neurodegenerative diseases and its relation with gait. Then, we explain the importance of using quantitative gait analysis techniques using wearables and other technologies to diagnose different conditions that can be complex to discriminate using only the physician naked-eye diagnosis. We analyze different approaches used for gait analysis using wearables and affordable devices like inertial units (IMU), accelerometers, and depth cameras like Microsoft Kinect or Intel's RealSense, which have been available at least in an academic context but will be available for daily use in the near future.

Keywords: aging, Parkinson's disease, gait analysis

Author details

Beatriz Muñoz^{1,3}, Jaime Valderrama¹, Jorge Orozco¹, Yor Castaño², Linda Montilla², Domiciano Rincon² and Andres Navarro^{2*}

1 Fundacion Valle del Lili, Cali, Colombia

2 Universidad Icesi, Cali, Colombia

3 Universidad del Valle, Cali, Colombia

*Address all correspondence to: anavarro@icesi.edu.co

IntechOpen

© 2019 The Author(s). Licensee IntechOpen. This chapter is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. 