



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Medicina Humana**

**Síntomas premotores en pacientes con enfermedad de  
Parkinson en el Hospital Nacional Daniel Alcides  
Carrión, septiembre 2022 - mayo 2023**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Ernesto Israel BENAVIDEZ CARBAJAL

**ASESOR**

Roberto Héctor ROMERO SÁNCHEZ

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Benavidez E. Síntomas premotores en pacientes con enfermedad de Parkinson en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, septiembre 2022 - mayo 2023 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana; 2023.

---

## Metadatos complementarios

| <b>Datos de autor</b>            |   |
|----------------------------------|---|
| Nombres y apellidos              | Ernesto Israel Benavidez Carbajal   |
| Tipo de documento de identidad   | DNI   |
| Número de documento de identidad | 60941161  |
| URL de ORCID                     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1474-2924">https://orcid.org/0000-0002-1474-2924</a> |
| <b>Datos de asesor</b>           |   |
| Nombres y apellidos              | Roberto Héctor Romero Sánchez   |
| Tipo de documento de identidad   | DNI   |
| Número de documento de identidad | 10147013  |
| URL de ORCID                     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3446-6330">https://orcid.org/0000-0002-3446-6330</a> |
| <b>Datos del jurado</b>          |   |
| <b>Presidente del jurado</b>     |   |
| Nombres y apellidos              | Humberto Ricardo Poma Torres  |
| Tipo de documento                | DNI   |
| Número de documento de identidad | 06561447  |
| <b>Miembro del jurado 1</b>      |   |
| Nombres y apellidos              | Gina Julia Concha Flores  |
| Tipo de documento                | DNI   |

|  |   |
|--|---|
| Número de documento de identidad                       | 06799885  |
| <b>Miembro del jurado 2</b>                            |   |
| Nombres y apellidos                                    | Janet Cordori Carpio  |
| Tipo de documento                                      | DNI   |
| Número de documento de identidad                       | 41283890  |
| <b>Datos de investigación</b>                          |   |
| Línea de investigación                                 | No aplica   |
| Grupo de investigación                                 | No aplica   |
| Agencia de financiamiento                              | Sin financiamiento  |
| Ubicación geográfica de la investigación               | Universidad Nacional Mayor de San Marcos<br>Latitud -12.05819215<br>Longitud -77.0189181894387                            |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | Marzo 2022 - agosto 2023  |
| URL de disciplinas OCDE                                | Neurología clínica<br><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.25">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.25</a> |



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA  
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Firmado digitalmente por  
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA  
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 15.08.2023 17:54:03 -05:00

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD PRESENCIAL  
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 12:00 horas del quince de agosto del año dos mil veintitrés, en la Sala de Sesiones de la Escuela de Medicina Humana de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Humberto Ricardo Poma Torres (Presidente), Gina Julia Concha Flores (Miembro), Janet Cordori Carpio (Miembro) y Roberto Héctor Romero Sánchez (Asesor).

Se realizó la exposición de la tesis titulada: **“SÍNTOMAS PREMOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DE PARKINSON EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, SEPTIEMBRE 2022 – MAYO 2023”**, presentado por el Bachiller **Ernesto Israel Benavidez Carbajal**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano habiendo obtenido el calificativo de....*Diecisiete*..... ( *17* ).

Dr. Humberto Ricardo Poma Torres  
Presidente

Dra. Gina Julia Concha Flores  
Miembro

ME. Janet Cordori Carpio  
Miembro

ME. Roberto Héctor Romero Sánchez  
Asesor



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
Escuela Profesional de Medicina Humana

DRA. ANA ESTELA DELGADO VÁSQUEZ  
Directora



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América

**Vicerrectorado de Investigación y Posgrado**

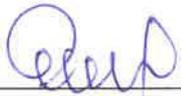


## CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo **Roberto Hector Romero Sanchez** en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° **002545-2023-D-FM/UNMSM** de la tesis, cuyo título es “**SÍNTOMAS PREMOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES DE PARKINSON EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, SEPTIEMBRE 2022 – MAYO 2023**”, presentado por el bachiller **Ernesto Israel Benavidez Carbajal** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **9%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor  DNI: 10147013

**Romero Sanchez Roberto Hector**

07/08/2013.



## AGRADECIMIENTO

*Agradecer a Dios en primer lugar por darme el privilegio de poder estudiar esta apasionante carrera.*

*A mi querida Facultad de Medicina San Fernando por abrirme un espacio en sus aulas durante estos siete años y a todos sus excelentes maestros de los cuales tuve la oportunidad de recibir enseñanzas.*

*A mi maestro y asesor Dr. Roberto Romero Sánchez quien desde mis primeros contactos con la medicina supo cómo transmitir todo ese conocimiento de una manera muy sencilla e hizo de la neurología algo fascinante.*

*A mi maestra Dra. Koni Mejía Rojas a quien aprecio mucho y siempre estuvo presente apoyándome a lo largo de estos años y en la elaboración de esta tesis, siendo ejemplo a seguir en todo.*

*Al maestro Dr. Nicanor Mori Quispe quien siempre me brindó un apoyo en el transcurso de estos años y en la elaboración de esta tesis.*

*Al Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y al Servicio de Neurología, lugares donde aprendí Medicina desde mis primeros años y a todos sus pacientes que me brindaron esa oportunidad.*

## DEDICATORIA

*A mis padres Ernesto y Mónica, que siempre confiaron en mí y nunca me hicieron faltar nada y fueron el motor para seguir día a día a pesar de todos los obstáculos.*

*A mis hermanas Ruth y Victoria de quienes espero haber sido buen ejemplo durante todos estos años.*

*A mi abuelita Aquilina quien siempre me alentó a no darme por vencido, quien estuvo pendiente de mí durante mis últimos años en la secundaria.*

*A mis amigos, en especial a Marzhio y Fiorella que hicieron de estos siete años muy llevaderos.*

*A Aracely por ser una increíble compañera durante estos años.*

# CONTENIDO

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | 6  |
| I. INTRODUCCIÓN.....  | 9  |
| 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                                 | 9  |
| 2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....                                    | 10 |
| 3. FORMULACIÓN DE LOS OBJETIVOS.....                                | 10 |
| Objetivo General.....   | 10 |
| Objetivo Específico .....   | 10 |
| 4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....                           | 11 |
| 5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....                                    | 12 |
| II. MARCO TEÓRICO. ....   | 13 |
| 1. Antecedentes .....   | 13 |
| 1.1 Internacionales. ....   | 13 |
| 1.2 Nacionales.....   | 13 |
| 2. Bases teóricas .....   | 14 |
| Enfermedad de Parkinson .....                                       | 14 |
| Manifestaciones clínicas.....                                       | 14 |
| Diagnóstico. ....   | 15 |
| Tratamiento. ....   | 15 |
| Síntomas premotores. ....   | 16 |
| Afectación gastrointestinal como síntoma premotor.....              | 18 |
| Hiposmia. ....  | 19 |
| Depresión y otros trastornos afectivos .....                        | 20 |
| III. DISEÑO METODOLÓGICO: .....                                     | 23 |
| 1. Tipo de estudio de investigación.....                            | 23 |
| 2. Universo de estudio - muestra de estudio (tamaño muestral). .... | 23 |
| 3. Criterios de inclusión y exclusión. ....                         | 23 |
| 3.1 Criterios de Inclusión.....                                     | 23 |
| 3.2 Criterios de Exclusión. ....                                    | 23 |
| 4. Variables del estudio. ....                                      | 24 |
| 5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....                             | 25 |
| 6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS. ....                                    | 27 |
| 7. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS. ....                               | 27 |
| 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS. ....                         | 27 |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....                                      | 28 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>IV. RESULTADOS .....</b>                  | <b>29</b> |
| <b>V. DISCUSIÓN .....</b>                    | <b>36</b> |
| <b>VI. CONCLUSIONES .....</b>                | <b>40</b> |
| <b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>             | <b>41</b> |
| <b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>42</b> |
| <b>IX. ANEXOS.....</b>                       | <b>47</b> |
| <b>Anexo N° 1. ....</b>                      | <b>47</b> |
| <b>Anexo N° 2.....</b>                       | <b>48</b> |
| <b>Anexo N° 3. ....</b>                      | <b>49</b> |
| <b>Anexo N° 4. ....</b>                      | <b>50</b> |
| <b>Anexo N° 5. ....</b>                      | <b>51</b> |
| <b>Anexo N° 6: .....</b>                     | <b>52</b> |
| <b>Anexo N° 7.....</b>                       | <b>54</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                |   |    |
|----------------|---|----|
| <i>Tabla 1</i> | <i>Características clínicas de los pacientes diagnosticados de EP (n=36).</i>                               | 30 |
| <i>Tabla 2</i> | <i>Características clínicas de los pacientes que presentaron al menos un síntoma premotor de EP (n=17).</i> | 31 |
| <i>Tabla 3</i> | <i>Síntoma premotor: hiposmia o anosmia según edad (n=4)</i>  | 32 |
| <i>Tabla 4</i> | <i>Síntoma premotor: síntomas de depresión según edad (n=8)</i>   | 32 |
| <i>Tabla 5</i> | <i>Edad de inicio de constipación según edad (n= 9)</i>   | 33 |
| <i>Tabla 6</i> | <i>Síntoma premotor: Desorden del sueño según edad (n=8)</i>  | 34 |
| <i>Tabla 7</i> | <i>Síntoma premotor: Edad de inicio de ansiedad según edad (n=8)</i>  | 35 |
| <i>Tabla 8</i> | <i>Síntoma premotor: Otro (n=2)</i>   | 35 |

## RESUMEN

**Introducción:** La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa de trastorno neurodegenerativo en el mundo afectando hasta el 1% de la población mayor de 60 años. El estudio de síntomas que preceden al inicio de la enfermedad motora tiene la denominación de “síntomas premotores”, según algunos autores estos podrían estar presentes hasta 20 años antes. **Objetivos:** Describir la prevalencia de síntomas premotores en pacientes con EP en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, de corte transversal, no experimental de análisis de base de datos del “*Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD*”. Se aplicaron medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rango intercuartil), posteriormente un análisis univariado de las variables para determinar la prevalencia de síntomas premotores en pacientes con EP. **Resultados:** La prevalencia de síntomas premotores fue de 47.2% (17 pacientes). La mediana de aparición de algún síntoma premotor fue de 38 años y el inicio de la EP fue de 55 años, la mediana de edad entre la aparición de algún síntoma premotor con el inicio de la EP fue de 7 años. El síntoma premotor más frecuente fue la constipación el 52.9 % (9 pacientes), los síntomas depresivos, desordenes del sueño y ansiedad estuvieron presentes en un porcentaje de 47 % (8 pacientes); la hiposmia o anosmia se presentó en 23.5 % (4 registros) y 11.7 % (2 registros) presentaron otro síntoma. **Conclusión:** La prevalencia de síntomas premotores fue 47.2 % con una edad de inicio de 38 años; el sexo masculino fue el más prevalente, el síntoma premotor más frecuente fue la constipación, la EP se presentó luego de 7 años de haberse manifestado algún síntoma premotor.

**Palabras Claves:** *Enfermedad de Parkinson, síntomas premotores.*

## ABSTRACT

**Introduction:** Parkinson's disease (PD) is the second leading cause of neurodegenerative disorder in the world affecting up to 1% of the population over 60 years of age. The study of symptoms that precede the onset of the motor disease has the denomination of "premotor symptoms", according to some authors these could be present up to 20 years before. **Objectives:** To describe the prevalence of premotor symptoms in patients with PD at the Daniel Alcides Carrión National Hospital from September 2022 to May 2023. **Material and methods:** Descriptive, cross-sectional, non-experimental study of database analysis of the "Study for the investigation of Parkinson's Disease Genetics in Peru. Study of the LARGE - PD Consortium". Measures of central tendency (median) and dispersion (interquartile range) were applied, followed by a univariate analysis of the variables to determine the prevalence of premotor symptoms in PD patients. **Results:** The prevalence of premotor symptoms was 47.2% (17 patients). The median age of onset of any premotor symptom was 38 years and the onset of PD was 55 years, the median age between the onset of any premotor symptom and the onset of PD was 7 years. The most frequent premotor symptom was constipation 52.9 % (9 patients), depressive symptoms, sleep disorders and anxiety were present in a percentage of 47 % (8 patients); hyposmia or anosmia was present in 23.5 % (4 records) and 11.7 % (2 records) presented another symptom. **Conclusion:** The prevalence of premotor symptoms was 47.2% with an age of onset of 38 years; the male sex was the most prevalent, the most frequent premotor symptom was constipation, PD occurred after 7 years of having manifested any premotor symptom.

**Keywords:** *Parkinson's disease, premotor symptoms.*

# I. INTRODUCCIÓN: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, DELIMITACIÓN Y FORMULACIÓN

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda causa de trastorno neurodegenerativo en el mundo solo por debajo de la enfermedad de Alzheimer afectando hasta el 1% de la población mayor de 60 años (1). Según la OMS actualmente existe alrededor de 8.5 millones de personas diagnosticadas, además la muerte y la discapacidad en estos últimos años van en aumento con respecto a cualquier otro trastorno neurológico.(2)

A nivel de Latinoamérica los estudios sobre la Enfermedad de Parkinson (la prevalencia, factores de riesgo, el comportamiento genético) son escasos debido a la dificultad para establecer un diagnóstico sumado a la ausencia de un registro adecuado condicionado por la precariedad del sistema de salud en esta región del mundo(3,4). En el Perú la prevalencia según el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas esta de 1 por cada 1000 habitantes teniendo el país un aproximado de 30,000 personas con la enfermedad(5).

Las manifestaciones clínicas se dividen en un componente motor y no motor, el primero causa de limitaciones en el habla, movilidad y restricciones en numerosos ámbitos de la vida. Las alteraciones no motoras que van desde trastornos del sueño, deterioro cognitivo, trastornos mentales, entre otros y que con el avance de los años da lugar a altas tasas de discapacidad y necesidad de atención por parte de los familiares y/o cuidadores se traduce, según cifras, en “5,8 millones de años de vida ajustados por discapacidad, un aumento del 81 % desde 2000, que causó 329 000 muertes, un aumento de más del 100 % desde 2000” (2,6).

El estudio de síntomas que preceden al inicio de la enfermedad motora clásica (bradicinesia, temblor, rigidez, y en estadios más avanzados inestabilidad postural) ha ido en aumento y tienen la denominación de “síntomas premotores”, según algunos autores estos podrían estar presentes 20 años o más, incluso 50 años. El modelo más aceptado para explicar la progresión de la enfermedad es la hipótesis de Braak postulando que la progresión de la enfermedad se da en seis estadios , en los dos primeros existe afectación a nivel del bulbo olfatorio y gastrointestinal relacionándose con los síntomas premotores(7). Varios estudios se han enfocado en probar que el conocimiento de estos síntomas junto con la neuroimagen podría llevar a identificar tempranamente la enfermedad e incluso permitir el

diagnóstico(8). Además, conocer estos síntomas podría conducir a una mejor identificación de poblaciones con mayor probabilidad de riesgo además de contribuir a comprender factores asociados a está en la población peruana.

Este estudio tiene la finalidad de contribuir con evidencia científica mediante la descripción de los síntomas ya descritos como primer paso, abriendo la posibilidad de futuros estudios que puedan relacionar estos síntomas con el riesgo de desarrollar EP.

## 2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la prevalencia de síntomas premotores en pacientes con EP en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023?

## 3. FORMULACIÓN DE LOS OBJETIVOS.

### **Objetivo General**

- Describir los síntomas premotores en pacientes con Enfermedad de Parkinson en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023.

### **Objetivo Específico**

- Describir la prevalencia de los síntomas premotores en la población de estudio.
- Describir la presencia de hiposmia, síntomas depresivos, constipación, síntomas de desórdenes del sueño y otros en pacientes con Enfermedad de Parkinson en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023.
- Describir síntomas premotores en pacientes con Enfermedad de Parkinson según edad y sexo en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023.

- Describir el intervalo de tiempo entre la aparición del Síntoma Premotor y el inicio de la EP en pacientes con EP en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión desde septiembre del 2022 a mayo del 2023.

#### 4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Desde el reconocimiento de la EP como una enfermedad neurodegenerativa todos los estudios se han enfocado en buscar soluciones a los síntomas motores; sin embargo, durante las últimas décadas se ha descrito que además existe un componente no motor y que puede ser tan discapacitante como el motor. Años más tarde se supo que estos síntomas no motores se manifestaban muchos años antes que los motores manera por el cual podríamos saber quiénes potencialmente podrían desarrollar la enfermedad. Estos síntomas son llamados “síntomas premotores”; vienen siendo estudiados últimamente en muchas partes del mundo sin embargo en nuestro país poco o nada se sabe, por ello se busca con este estudio hacer una descripción de estos síntomas a partir de información recolectada de un estudio multicéntrico sobre genética en EP que viene llevándose a cabo en el país desde el 2019 “Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” y que desde el 2021 se ejecuta en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión de la región Callao.

El presente estudio se realiza por la necesidad de describir en pacientes peruanos síntomas que podrían estar asociados en un futuro al desarrollo de EP siendo este el primer paso para investigaciones futuras que permitan asociar estos síntomas con el riesgo a futuro de desarrollar la enfermedad.

## **5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El estudio “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” estuvo diseñado para evaluar distintos aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con EP mediante un cuestionario y un posterior estudio genético. Se ha obtenido la información de esta base de datos ya elaborada donde un enrolador previamente calificado tuvo contacto con el paciente y acompañante y llenó un cuestionario para su posterior registro en una data; por ello, podría presentarse sesgo de memoria durante el registro.

## II. MARCO TEÓRICO.

### 1. Antecedentes

#### 1.1 Internacionales.

**Mayela Rodríguez-Violante et al.**(9) en el 2017 publicó un estudio casos y control con población mexicana evaluando la presencia de cinco síntomas premotores: trastornos del sueño, hiposmia, estreñimiento, depresión y ansiedad en un grupo de 430 sujetos con diagnóstico de EP encontrándose una prevalencia significativamente mayor en este grupo comparado al grupo control.

**Annette O A Plouvier et al.** (10) en el 2014 publicó un estudio anidado de casos y control con población holandesa donde incluyeron 86 pacientes con EP los cuales presentaban con más frecuencia síntomas somáticos funcionales: estreñimiento, hiperhidrosis y trastornos del sueño que los controles.

**Pont-Sunyer et al.** (11) En el 2014 publica un estudio describiendo la prevalencia de síntomas premotores en 109 pacientes con EP en centros médicos de España y Australia durante 3 años; además se reportó el tiempo de aparición de estos síntomas en relación al inicio de la enfermedad.

**Yu-Hsuan Wu et al.** (12) publica en el 2015 publicó un estudio casos y control en población de Taiwan en la que se estudió los síntomas: constipación, trastorno conductual de movimientos oculares rápidos y depresión como factores de riesgo para EP encontrándose asociación.

#### 1.2 Nacionales.

En el Perú no hay hasta la fecha un estudio con respecto a síntomas premotores, las investigaciones que hemos encontrado sobre el tema explican la prevalencia, los síntomas y los aspectos clínicos de la EP. (13–16).

El estreñimiento o constipación fue identificado como una característica relacionada a una mayor severidad en individuos con EP en un estudio hecho en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. (17)

## 2. Bases teóricas

### **Enfermedad de Parkinson.**

James Parkinson, médico Británico, fue el primero en describir esta enfermedad en su tratado clásico en 1817 "An Essay on the Shaking Palsy".(18)

La EP es el tipo de trastorno neurodegenerativo del movimiento más frecuente a nivel mundial (19). Afecta hasta el 1% de la población mayor de 60 años a nivel mundial, algunos autores mencionan que existe entre "5 a 35 casos nuevos por cada 100 000 personas durante un año, siendo menor su frecuencia en menores de 50 años" (20) . La edad de presentación es motivo de clasificación de esta, pues la edad de presentación en menores de 50 años es llamada Enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano y aquella presentación en mayores a 60 años es llamada de inicio tardío, habiendo también una presentación juvenil en aquellos que inician la enfermedad menor a los 20 años (21,22).

La patogenia de esta enfermedad ha sido estudiada durante muchos años, se sabe ahora que una agregación aberrante de  $\alpha$ -sinucleína, la disfunción mitocondrial y de otras organelas, problemas en el transporte sináptico y un proceso de neuroinflamación podrían explicar los cambios que ocurren a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), sin embargo se sabe también que hay compromiso de otras estructuras y que el problema motor clásicamente descrito se acompaña de otros síntomas (23) .

### **Manifestaciones clínicas.**

Los síntomas clínicos se clasifican como motores o no motores. Con respecto al primero, se ha descrito clásicamente tres signos cardinales que son el temblor, rigidez y bradicinesia; donde este último es indispensable para el diagnóstico (24).

Así mismo en la EP no solo se encuentra comprometida la función motora, como hace algunos años se pensaba, sino que también hay manifestaciones no motoras tales como constipación, trastornos del sueño, hipotensión ortostática, disfunción urogenital,

disfunción olfatoria, depresión, ansiedad, entre otros; que forman parte de la enfermedad y requieren un manejo médico aparte. (25) Estos síntomas que antes no se tenían tan en cuenta muestran en algunos estudios un impacto sustancial en la calidad de vida, siendo los dominios del ánimo/apatía y sueño/fatiga los que más impacto negativo generan(26).

### **Diagnóstico.**

El diagnóstico es clínico con criterios propuestos por la Sociedad de Desórdenes del Movimiento (Movement Disorder Society) (MDS) al no haber aún un marcador bioquímico o radiológico específico.(27)

Para ello se toma en cuenta primero, criterios de parkinsonismo que viene dado por la presencia de bradicinesia y uno de los siguientes: rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural en etapas avanzadas de la enfermedad. Luego tenemos los *criterios de apoyo* y finalmente los *criterios de exclusión* tales como enfermedad cerebrovascular repetidas, encefalitis, crisis oculógiras entre otras, que permiten descartar la presencia de otras causas de parkinsonismo (24).

### **Tratamiento.**

El tratamiento tiene como objetivo el control de síntomas de manera integral estos incluyen el manejo farmacológico, terapia ocupacional, fisioterapia y por último manejo quirúrgico (28).

### **Manejo farmacológico.**

La levodopa es el fármaco de elección y más efectivo para el manejo de la EP, es un precursor de la dopamina actúa supliendo su deficiencia, se absorbe y atraviesa la barrera hematoencefálica. se metaboliza periféricamente por la Dopa descarboxilasa y la enzima Catecol -O- metiltransferasa generando metabolitos secundarios motivo por el cual siempre se administra con carbidopa o benserazida (29).

Si bien la levodopa ha demostrado ser de elección en el manejo de la enfermedad también se consideran otras opciones como: IMAO-B, agonistas dopaminérgicos.

Este último grupo de fármacos presenta un efecto sintomático más eficaz y prolongado; sin embargo, con el pasar de los años su eficacia disminuye y será necesario iniciar levodopa (30).

### **Terapia ocupacional.**

La terapia ocupacional tiene un papel importante en la funcionalidad del paciente y está enfocada en disminuir la discapacidad debido a la bradicinesia e hipocinesia así como también en mejorar la capacidad de la articulación de las palabras, en general aumentar los rangos del movimiento (31)

### **Manejo quirúrgico.**

Las técnicas quirúrgicas o invasivas que hoy en día se usan son la estimulación cerebral profunda (DBS), procedimientos ablativos o lesivos (palidotomía, talamotomía, subtalamotomía) y dispositivos de infusión de medicamentos dopaminérgicos. Se reserva esta opción terapéutica para aquellos pacientes en los que no es posible el control de la enfermedad solo con medicamento orales (32).

### **Síntomas premotores.**

La existencia de Cuerpos de Lewy se ha relacionado con la EP, nombre acuñado a su descubridor el Alemán Friedrich Heinrich Lewy. No fue hasta fines de la década de los años noventa que Polymeropoulos y colaboradores publican un estudio que describía la presencia de mutación de la alfa sinucleína en una familia con EP. Posteriormente Jellinger y Braak y colaboradores es su publicación *"Parkinson's disease-is it possible to detect brain areas for specific symptoms?"* demostraron que la alfa sinucleína mutada estaba presente en pacientes con EP idiopático y que estas proteínas mal plegadas y fosforiladas eran parte de los Cuerpos de Lewy. Años más tarde se describió que los primeros lugares en aparecer eran el bulbo olfatorio, el nervio vagal motor dorsal y el sistema nervioso entérico del intestino. Estos hallazgos fueron comprobados en modelos animales añadiéndose además, que muy probablemente haya una migración de estas proteínas mal plegadas desde el

sistema nervioso entérico hacia el SNC hecho que ocurre muchos años antes del inicio de síntomas motores (6).

Los síntomas premotores descritos son muchos, de los cuales los que más se han estudiado y donde hay una asociación más consistente son: constipación, disfunción olfatoria, desorden del sueño, síntomas de depresión y ansiedad (33,34).

La aparición de estos síntomas en algunos estudios demuestran que podrían correlacionarse con la edad de aparición de la fase motora, fase donde el diagnóstico suele darse por la manifestación clínica evidente, otros autores refieren hablar de “síntomas premotores biomarcadores” diferenciándolo de “biomarcadores genéticos”, “biomarcadores de imagen”, “biomarcadores bioquímicos”, entre otros (35,36).

Se describen como potenciales marcadores de riesgo para EP:

**Marcadores de imagen:** La Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), es la más usada, pero también existen radiotrazadores específicos de receptores dopaminérgicos que pueden demarcar zonas de denervación dopaminérgica nigroestriatal, considerándose un marcador sensible en estadios tempranos de la enfermedad diferenciando la EP de otros tipos de parkinsonismo (psicógenos o inducidos por fármacos). También se contempla el uso de la Ecografía con la valoración de la hiperecogenicidad y la Resonancia Magnética donde se visualiza alteraciones en la pars compacta de la Sustancia Negra debido a la pérdida neuronal.(37)

**Marcadores genéticos y neuroquímicos:** Varios estudios demuestran que “los pacientes con EP presentan niveles más bajos de alfa sinucleína en los estudios de LCR en comparación con personas sin la enfermedad”. También se describen mutaciones como LRRK2, DJ-1, NURR1.(38)

El impacto en la calidad de vida no suele ser incapacitante al principio, pero es significativo porque puede ayudar a la detección precoz de la enfermedad y, por tanto, a la búsqueda de agentes terapéuticos modificadores de la enfermedad para detener o retrasar la progresión del proceso neurodegenerativo en sus fases iniciales. Hoy en día no se puede identificar con exactitud a la población con síntomas premotores, por lo que aún no se ha iniciado estudios prospectivos de intervención (39). La importancia de conocer estos síntomas premotores también tienen relevancia, según estudios, con el pronóstico de la enfermedad, es así que

un estudio hecho en una población de Taiwan reveló, entre sus resultados que el estreñimiento aumentó significativamente la mortalidad y la morbilidad; y un peor pronóstico cuando se presentaban dos o más síntomas premotores juntos (40).

#### **Afectación gastrointestinal como síntoma premotor.**

Los síntomas gastrointestinales cada vez tienen más relevancia en la EP cobrando gran importancia a partir del año 2000 gracias al trabajo del grupo Braak y otros investigadores. Estos síntomas suelen presentarse, según algunos autores, hasta 20 años antes del inicio de síntomas motores y son: disfagia, sialorrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, gastroparesia y estreñimiento (41).

De todos, el síntoma gastrointestinal con mayor importancia es la constipación, que se da hasta en un 50-80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Se manifiesta precozmente y se ha demostrado que aumenta la probabilidad de adquirir la enfermedad un año después. (42).

#### **Control central de la motilidad gastrointestinal.**

El TGI está inervado por el SNE, las poblaciones de células gliales tienen similitud, en cuanto a variedad, a las que se encuentran a nivel del SNC y están constituidas por motoneuronas, secretomotoras o interneuronas que expresan óxido nítrico sintetasa, catecolaminas, acetilcolina, GABA, entre otros neuropéptidos. La conexión de estos dos grandes sistemas se da mediante fibras nerviosas del Nervio Vago y forman el llamado Eje Cerebro-Intestino en la que sus fibras eferentes llevan la información desde el intestino y las aferentes parasimpáticas envían estímulos motores originados en dos núcleos de la región mesencefálica, el núcleo motor dorsal del vago y el núcleo ambiguo y las fibras simpáticas por medio de ganglios prevertebrales en su conexión con el intestino (41).

#### **Alfa sinucleinopatía en el TGI.**

Los estudios de biopsia intestinal en pacientes con EP muestran la presencia de cuerpos de Lewy (y/o inclusiones de  $\alpha$ -sinucleína) en prácticamente todos los niveles del TGI en comparación con los controles. (43,44).

## **Constipación**

El peristaltismo disminuido y el esfuerzo durante una evacuación intestinal son los principales síntomas del estreñimiento. Además, la percepción de vaciamiento rectal incompleto, disconfort abdominal y dolor que puede aliviarse con la defecación también son atribuibles al estreñimiento. La definición de estreñimiento utilizada con mayor frecuencia es "menos de 3 deposiciones por semana", usada en los cuestionarios SCOPA-AUT y NMSS, mientras que el "esfuerzo" durante la deposición por sí solo es suficiente para cumplir la definición de NMSQuest de estreñimiento.(43)

Esta es una de las presentaciones clínicas más prevalentes, y se observa con frecuencia al inicio de los síntomas motores o a medida que progresa la enfermedad (45). Se han llevado a cabo estudios de investigación desde hace muchos años donde se encontraba asociación entre este síntoma y la aparición de la EP años después, uno de esos estudios fue una cohorte realizado en población asiática con un seguimiento de 24 años desde 1971 a 1974, el Honolulu Heart Project, se obtuvo información sobre la frecuencia de las deposiciones de 6790 hombres de entre 51 y 75 años sin EP. Los resultados mostraron que las deposiciones infrecuentes estaban relacionadas con un riesgo elevado de EP futura. (46,47).

## **Hiposmia.**

La disfunción olfativa suele ocurrir de manera natural durante el envejecimiento; sin embargo, hay estudios que describen la presencia de este antes del inicio de los síntomas motores de la EP y que además podría ser uno de los primeros síntomas de esta enfermedad, puede surgir hasta siete años antes de la aparición de los síntomas motores; además, es un síntoma que aparece con frecuencia en otras sinucleinopatías como la Demencia a Cuerpos de Lewy y el trastorno del comportamiento del sueño con movimientos oculares rápidos. (48).

Según algunos autores, la pérdida olfativa es frecuente en la enfermedad de Parkinson (EP), de hasta el 80 a 90%, e incluye alteraciones en varias modalidades, como la detección, identificación y discriminación de olores. (49).

La evidencia de estudios clínicos y experimentales demuestran la aparición de cambios patológicos a nivel del bulbo olfatorio, acumulación de proteínas anómalas y cambios en la señalización de neurotransmisores en estadios iniciales de la enfermedad y se asocia con un

mayor avance de la enfermedad y deterioro cognitivo. La estadificación de Braak hace mención que el inicio de la acumulación de cuerpos de Lewy luego de iniciar en el bulbo olfatorio y núcleo motor dorsal del vago asciende al tronco encefálico para luego comprometer el bulbo raquídeo y el tegmento pontino alcanzando la sustancia nigra luego del cual se desarrollan los síntomas motores (50).

Es así como la afectación a nivel olfatoria podría ser útil y servir como un marcador en etapas prodrómicas de la enfermedad, además que podría ayudar a predecir el riesgo de progresión de esta. Un estudio demostró que la sensibilidad y especificidad de la presencia de alfa sinucleína en cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio fue más de 90% para la EP, demostrando una vez más la utilidad de este síntoma (51,52)

### **Depresión y otros trastornos afectivos**

La depresión es una alteración neuropsiquiátrica frecuente y está fuertemente asociada a la EP, algunos estudios mencionan que hasta en un 40% a 60%, siendo más común que en otras enfermedades crónicas e incapacitantes. Se manifiesta como cambio en el estado de ánimo, anhedonia (incapacidad para experimentar placer), síntomas somáticos, alteraciones a nivel cognitivo, síntomas vegetativos (pérdida del apetito y/o aumento) (53,54).

Existen muchas teorías tratando de explicar esta correlación, una de ellas es la *Teoría Serotoninérgica* esta fundamenta que la actividad de la serotonina se ve mermada debido a una disminución de la concentración de ácido 5- hidroxindolacético o una degeneración de nervios serotoninérgicos afectando la acción inhibitoria que ejerce sobre la dopamina a nivel del cuerpo estriado; es por ello que el riesgo en pacientes con EP aumenta años antes de presentarse los síntomas motores (55)

Sin embargo, las teorías con mayor aceptación son la *Teoría de la monoaminoxidasa* y la *Teoría de la Neuroinflamación*. La primera nos dice que los síntomas depresivos se deben a una neurodegeneración de neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas y noradrenérgicas, estas neuronas liberan hierro que se acumula en neuronas dopaminérgicas, placas amiloides y ovillos neurofibrilares dando lugar a una apoptosis por estrés oxidativo. La *neuroinflamación* es un tipo de respuesta desencadenada ante una injuria con el objetivo de atenuar el potencial efecto dañino de ciertas sustancias, en tal

sentido, la inflamación crónica provocaría una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, además existe una reducción de los niveles de triptófano, precursor de serotonina, disminuyendo también en consecuencia esta última(54).

El diagnóstico de depresión es clínico y es evidente su relación con la EP, sin embargo muchas veces está infradiagnosticada debido a muchos factores, entre ellos el estigma (56). Un problema adicional a este es que los síntomas de depresión y los trastornos neurodegenerativos pueden superponerse debido a que comparten características clínicas como el deterioro cognitivo, por lo que se recomienda hacer un examen minucioso ante una sospecha (57).

Se ha visto además que no solo la depresión tuvo una asociación con la EP sino que también los trastornos ansiosos estarían presentes 5, 10 o 20 años antes de la aparición de los síntomas motores de la enfermedad (58)

### **Trastornos del sueño.**

Los desórdenes del sueño en la EP son uno de los síntomas no motores más descritos y su prevalencia va del 60% al 90%, sin embargo, también se presentan como un síntoma premotor aunque también se describe como efecto secundario de la medicación usada en la fase motora de la enfermedad; se puede presentar entonces como insomnio, somnolencia diurna excesiva, el Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño, el trastorno de conducta por movimientos oculares rápidos, el síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de las extremidades; de estos el que de mayor frecuencia es el insomnio.(59)

El área tegmental ventral y los circuitos dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical son puntos importantes pues son sitios de acción dopaminérgica que intervienen en el ciclo sueño-vigilia, es así que la menor estimulación de dopamina desencadena como efecto somnolencia y a una mayor de esta misma se traduce como insomnio (60). Un estudio en monos tití, elegidos por tener un patrón de sueño semejante al de los humanos, replicó la alteración a nivel de neuronas dopaminérgicas de la Sustancia Negra por medio de inyecciones subcutánea de clorhidrato de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) viendo alteración en la fase del sueño REM (61)

Los trastornos del sueño pueden ser percibidos por los pacientes y/o acompañantes como llano durante el sueño, pesadillas, sueños vividos, movimiento de una parte del cuerpo durante el sueño, dificultad para conciliar el sueño o quedarse dormir; y es una forma simple de cómo abordar estos síntomas por medio de la anamnesis (62).

Es de elección en el diagnóstico en este trastorno la polisomnografía en la que se encuentra una disminución de las etapas 3 y 4 del sueño con movimientos oculares no rápidos (NREM) y el sueño REM (60).

### III. DISEÑO METODOLÓGICO:

#### 1. Tipo de estudio de investigación.

Observacional descriptivo, de corte transversal, estudio de análisis de base de datos (información secundaria).

#### 2. Universo de estudio- muestra de estudio (tamaño muestral).

Pacientes diagnosticados con EP que participaron de manera voluntaria del estudio “Estudio para la investigación de genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de septiembre del 2022 a mayo del 2023.

#### 3. Criterios de inclusión y exclusión.

##### 3.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes con EP que participaron de manera voluntaria del estudio “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo de septiembre del 2022 a mayo del 2023 los cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:
  - Diagnóstico clínico hecho por un médico neurólogo (“Criterios Diagnósticos Clínicos del Banco de cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido”).
  - Mayores de 18 años.

##### 3.2 Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no participaron del estudio “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” en el hospital Nacional Daniel Alcides Carrión debido a que no cumplían los criterios de inclusión. Los cuales eran:
  - “Antecedentes de accidentes cerebrovasculares repetidos con progresión de los signos parkinsonianos”.
  - “Antecedente de encefalitis”.
  - “Crisis oculógiras”.

- “Tratamiento con neurolepticos al inicio de los síntomas”.
  - “Remisión sostenida”.
  - Síntomas exclusivamente unilaterales después de 3 años.
  - “Parálisis supranuclear de la mirada (que no sea la restricción de la mirada hacia arriba)”.
  - “Signos cerebelosos”.
  - Afectación autonómica temprana y grave.
  - “Demencia precoz grave con trastorno amnésico, de lenguaje y praxis”.
  - Signo de Babinski.
  - “Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la Tomografía Computarizada”.
  - “Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (si se excluye la mala absorción)”.
  - Exposición a MPTP.
- Pacientes con EP del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión que no tuvieron la voluntad de participar del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” en el periodo de septiembre del 2022 a mayo del 2023.

#### 4. Variables del estudio.

- Edad.
- Sexo.
- Edad de inicio de Síntomas Premotores.
- Edad de Inicio de Síntomas Motores.
- Edad de primer diagnóstico médico.
- Síntomas premotores: hiposmia, constipación, síntomas depresivos, síntomas de trastornos del sueño, otros.

## 5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

| Variable                                   | Definición conceptual   | Definición operacional  | Dimensión | Indicador  | Tipos de variable      | Escala  | Unidad | Valor final                   | Instrumento   |
|--|---|---|-----------|--|------------------------|---------|--------|-------------------------------|---|
| <b>Edad</b>                                | Años transcurridos desde el momento del nacimiento.   | Edad obtenida del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD”   | Social    | Número de años cumplidos hasta la toma de datos. | Cuantitativa continua  | Razón   | Años   | Min: 18, Max: 150             | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
| <b>Sexo</b>                                | Variable biológica determinada aún antes de nacer   | Sexo (masculino o femenino) obtenido del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD”  | Social    | Sexo recolectado de la ficha de recolección.     | Cualitativa dicotómica | Nominal | -      | Masculino (1)<br>Femenino (2) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
| <b>Edad de inicio de síntomas premotor</b> | Edad en la cual aparecen por primera vez y son percibidos por el paciente los síntomas premotores.  | Edad donde paciente refiera que hayan aparecido por primera vez alguno de los siguientes síntomas: hiposmia, constipación, depresión, trastornos del sueño principalmente, así como otros asociados a este, datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” | Social    |  | Cuantitativa continua  | Razón   | Años   | 0,1, 2, 3, ...                | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
| <b>Edad de inicio de síntomas motores</b>  | Edad en la cual el paciente comienza a percibir disturbios motores característicos de la EP: bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural. | Edad que paciente refiere haber tenido por primera vez alguno de los siguientes síntomas: bradicinesia, rigidez, temblor, inestabilidad postural, entre otros síntomas similares asociados a la enfermedad, obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD”       | Social    |  | Cuantitativa continua  | Razón   | Años   | Min: 0, Max: 99               | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
| <b>Edad de primer diagnóstico médico</b>   | Edad en la cual acude por primera vez al  | Edad en la cual el paciente refiere haber obtenido el   | Social    |  | Cuantitativa continua  | Razón   | Años   | Min: 0, Max:                  | Datos obtenidos del “Estudio  |

|                            |  |   |                |  |                        |         |   |                  |   |
|----------------------------|--|---|----------------|--|------------------------|---------|---|------------------|---|
|                            | médico neurólogo a causa de algún síntoma motor, haciéndose el diagnóstico de EP.  | diagnóstico de EP por primera vez por un médico neurólogo, obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD”  |                |  |                        |         |   | 99               | para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD”                              |
| <b>Síntomas premotores</b> | Síntomas que preceden a las características motoras clásicas de la EP caracterizado por constipación, hiposmia o anosmia, depresión, trastornos del sueño y otros.(33) | Confirmación o negación por parte del paciente con el diagnóstico de EP a las preguntas basadas en el “ <i>Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson’s Disease</i> ” y adaptadas al estudio LARGE -PD en los siguientes aspectos:<br><b>Hiposmia:</b> Pérdida u alteración en la percepción de olores.<br><b>Síntomas depresivos:</b> ¿Ha estado triste o deprimido o ha informado tales sentimientos?, ¿Falta de interés en su entorno o para hacer cosas?<br><b>Constipación:</b> Estreñimiento (defecar menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para defecar<br><b>Síntomas de desorden del sueño:</b> Dificultad para conciliar el sueño o quedarse dormido. ¿Alguna vez le han dicho que parece “exteriorizar sus sueños” mientras duerme? (golpear, sacudir los brazos en el aire, hacer movimientos como si estuviera corriendo, etc).<br><b>Ansiedad:</b> Sentimiento de ansiedad, miedo o pánico.<br><b>Otros:</b> Cualquier otro síntoma que haya estado presente alguna | <b>Clínico</b> | <b>Hiposmia.</b>                         | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
|                            |  |   |                | <b>Síntomas depresivos</b>               | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
|                            |  |   |                | <b>Constipación.</b>                     | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
|                            |  |   |                | <b>Síntomas de desórdenes del sueño.</b> | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
|                            |  |   |                | <b>Ansiedad</b>                          | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |
|                            |  |   |                | <b>Otros</b>                             | Cualitativa dicotómica | Nominal | - | Sí (1)<br>No (0) | Datos obtenidos del “Estudio para la investigación de genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE – PD” |

|  |  |                                      |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  | vez en su vida durante más de 1 mes. |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|

## 6. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.

Al ser una revisión secundaria no se utilizaron instrumentos o aplicaron técnicas para recolección de datos. El estudio primario, por su parte, utilizó un formulario de recogida ad hoc para generar datos clínicos y epidemiológicos a partir de las historias clínicas de los pacientes (**Anexo 6**).

## 7. PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se incluyeron a los pacientes con EP del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión que voluntariamente decidieron ser parte del estudio “Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD” en el periodo de septiembre del 2022 a mayo del 2023.

Se solicitó la base de datos y se extrajo la información: edad, sexo, edad de inicio de síntomas premotores, edad de inicio de síntomas motores (comienzo de los síntomas motores parkinsonianos), edad de primer diagnóstico médico y síntomas premotores (hiposmia, síntomas depresivos, constipación, síntoma de trastornos del sueño, ansiedad y otros).

Posteriormente, esta información fue digitada en una matriz de recolección de datos, donde una persona encargada procedió a organizar y codificar estos en el software Excel 2019 generando así la nueva base de datos con las variables de interés para este estudio, a partir de esta se realizaron los gráficos y tablas correspondientes utilizando el paquete estadístico STATA 16.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS.

Previa limpieza de datos (control de datos perdidos e incongruentes), se ejecutó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas. Se utilizaron medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (rango intercuartil) para las variables cuantitativas (previa verificación de la normalidad) y porcentajes para las variables cualitativas.

Posteriormente, se realizó un análisis univariado de las variables de interés. Los resultados se resumieron mediante tablas según lo requerido. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 16.

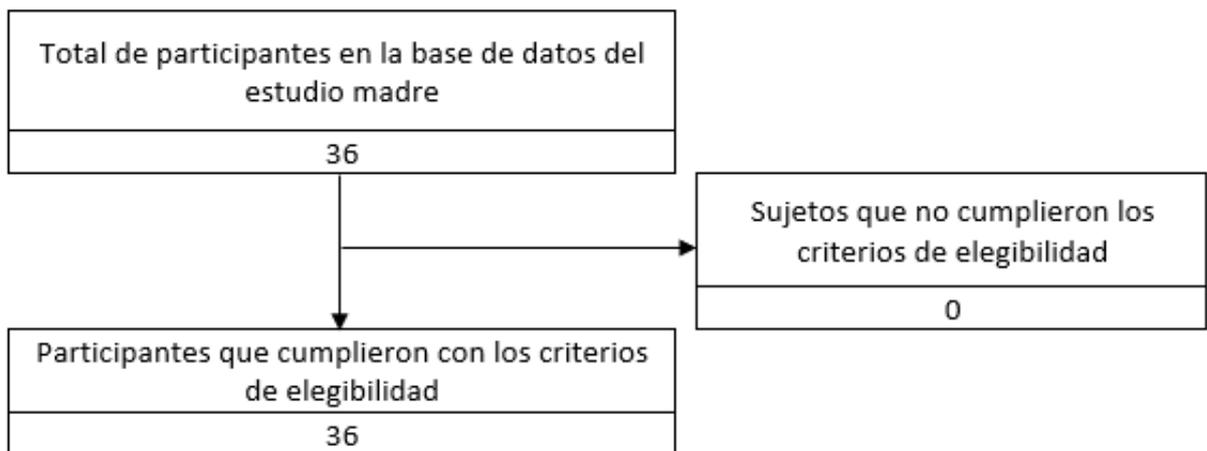
## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El “Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD” viene siendo ejecutado por la Unidad de Investigación en Neurogenética de la Fundación San Marcos y Cleveland Clinic y financiado por The Michael J. Fox Foundation for Parkinson’s Research en el país desde el 2019, fue aprobado para su ejecución por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas **(Anexo 1)**. En el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión se viene ejecutando este estudio desde el 2021 y también pasó por una aprobación por comité de ética **(Anexo 2)**.

El presente proyecto pasó su aprobación por el comité de ética en investigación del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (OADI-CEI) así como la autorización para su ejecución **(Anexo 3 y 4)**. Por último, se incluyó un documento de asignación de la base de datos del investigador principal del estudio en el hospital mencionado **(Anexo 5)**.

## IV. RESULTADOS

Se analizó la información de 36 pacientes con EP en el periodo de septiembre del 2022 a mayo del 2023 que cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio (Figura 1).



**Figura 1. Flujograma de selección de participantes del estudio.**

El promedio de edad de todos los registros fue de 66.5 años con un rango intercuartil de 54 a 77 años. De total 16 (44.4%) registros pertenecían al sexo femenino y 20 (55.6%) al sexo masculino.

La mediana de edad de inicio de síntoma motor (EP) fue de 55 años con un rango intercuartil de 44 a 66.5 años; la mediana de la edad de primer diagnóstico fue 54.5 años con un rango intercuartílico de 47.75 - 65.25. Del total de registros, 17 (47.2%) presentaron algún síntoma premotor (**Tabla 1**).

**Tabla 1** Características clínicas de los pacientes diagnosticados de EP (n=36).

| <b>Características</b>                   | <b>N (%)</b>          |
|--|-----------------------|
| <b>Características sociodemográficas</b> |                       |
| Edad (años)                              | 66.5 (54 - 77) *      |
| Sexo                                     |                       |
| Femenino                                 | 16 (55.6)             |
| Masculino                                | 20 (44.4)             |
| <b>Características clínicas</b>          |                       |
| Edad de inicio de síntomas               | 55 (44 - 66.5) *      |
| Edad de primer diagnóstico               | 54.5 (47.75 - 65.25*) |
| Presentó algún síntoma premotor          | 17 (47.2)             |

\* Mediana (rango intercuartílico)

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

Una vez hecho la descripción general se extrajeron los registros que presentaron algún síntoma premotor de la EP, vemos en la tabla 2 algunas características: la edad promedio de los registros fueron de 69 años, 2.5 años más que el total de registros del estudio y el rango intercuartilar fue de 52 a 78; 64.7 % (11 registros) pertenecían al sexo masculino y 35.3% (6 registros) al femenino. La mediana de la edad de inicio de síntomas premotores en este grupo de pacientes fue de 38 años con un rango intercuartílico de 17 a 49 años. La mediana de la edad de inicio de síntoma motor fue de 55 años con un rango intercuartilar de 42 a 73 años. La mediana de la diferencia de años transcurridos desde inicio de síntoma premotor a inicio de EP fue de 7 años con un rango intercuartilar de 2.5 - 22.5 años.

El síntoma premotor más frecuente fue la constipación, presente en 9 registros representando el 52.9 %; los síntomas depresivos, desorden del sueño y ansiedad estuvieron presentes en un porcentaje de 47 % con una cantidad de 8 registros cada uno; la hiposmia o anosmia se presentó en 23.5 % (4 registros) y 11.7 % (2 registros) presentaron otro síntoma (problema de memoria) (**tabla 2**).

**Tabla 2** Características clínicas de los pacientes que presentaron al menos un síntoma premotor de EP (n=17).

| Características  | N (%)            |
|--|------------------|
| <b>Características sociodemográficas</b>                 |                  |
| Edad (años)  | 69 (52 - 78) *   |
| Sexo   |                  |
| Femenino   | 6 (35.3)         |
| Masculino  | 11 (64.7)        |
| <b>Características clínicas</b>                          |                  |
| Edad de inicio de síntomas motores (EP)                  | 55 (42 - 73) *   |
| Edad de primer diagnóstico                               | 54 (46-69) *     |
| Edad de inicio de síntoma premotor                       | 38 (20 - 56.5) * |
| Años transcurridos desde inicio de síntoma premotor a EP | 7 (2.5 - 22.5) * |
| Presentó algún síntoma premotor                          | 17 (100)         |
| Hiposmia o anosmia                                       | 5 (29.4)         |
| Síntomas de depresión                                    | 8 (47)           |
| Síntomas de desorden del sueño                           | 8 (47)           |
| Constipación   | 9 (52.9)         |
| Ansiedad   | 8(47)            |
| Otro (problema de memoria)                               | 2 (11.7)         |

\* Mediana (rango intercuartil)

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

Otro de los objetivos fue caracterizar o describir los síntomas premotores encontrados en el presente estudio de manera particular describiendo la edad de inicio de cada síntoma premotor y la edad de inicio de la EP que es equivalente a “inicio de síntomas motores”, teniendo en cuenta el tiempo de aparición de este último con respecto al primero.

Con respecto a la hiposmia o anosmia; definida como pérdida o alteración parcial o total en la percepción de olores, de los 17 (100%) registros que presentaron algún síntoma premotor 4 (23.5%) de ellos refirieron haber tenido hiposmia. La mediana de edad de presentación de la hiposmia fue de 43 años, la edad de aparición de la EP fue 47 años con una diferencia de edad de 5 años entre la aparición del síntoma premotor y la aparición de la enfermedad (tabla 3).

**Tabla 3 Síntoma premotor: hiposmia o anosmia (n=4)**

| N (%)           | Edad de inicio de hiposmia o anosmia (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre síntoma premotor y EP (años) |
|-----------------|---|--|---|
| <b>4 (23.5)</b> | 30  | 35                                     | 5   |
|                 | 37  | 42                                     | 5   |
|                 | 49  | 52                                     | 3   |
|                 | 58  | 80                                     | 22  |
| <b>Mediana</b>  | 43  | 47                                     | 5   |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

Con respecto a los síntomas depresivos, descritos como periodos de tristeza y falta de interés en su entorno o para hacer cosas (anhedonia) estuvieron presentes en un 47% de los pacientes con síntoma premotor (8 registros). La mediana de la edad de presentación de estos síntomas fueron 40.5 años, el inicio de la enfermedad fue de 54 años, habiendo un tiempo de 2.5 años entre la aparición de este síntoma premotor y el inicio de la enfermedad (tabla 4).

**Tabla 4 Síntoma premotor: Depresión (n=8)**

| N (%)          | Edad de inicio de síntomas depresivos (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre Síntoma Premotor y EP (años) |
|----------------|--|--|---|
| <b>8 (47)</b>  | 73   | 74                                     | 1   |
|                | 15   | 42                                     | 27  |
|                | 55   | 56                                     | 1   |
|                | 73   | 76                                     | 3   |
|                | 43   | 52                                     | 9   |
|                | 33   | 34                                     | 1   |
|                | 38   | 40                                     | 2   |
|                | 15   | 73                                     | 58  |
| <b>Mediana</b> | 40.5   | 54.0                                   | 2.5   |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

La constipación, definida como defecar menos de 3 veces a la semana o tener que hacer esfuerzos para conseguirlo, estuvo presente en 9 registros representando el 52.9 % del total de pacientes con síntomas premotores. La mediana de edad de inicio de presentación de este síntoma fue 30 años, la edad de inicio de la EP fue 62 años con una mediana de diferencia de 15 años entre la aparición de este síntoma y el inicio de la enfermedad (**Tabla 5**).

**Tabla 5 Síntoma premotor: Constipación (n= 9)**

| N (%)           | Edad de inicio de constipación (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre síntoma premotor y EP (años) |
|-----------------|---------------------------------------|--|---|
|                 | 40                                    | 74                                     | 34  |
|                 | 49                                    | 50                                     | 1   |
|                 | 30                                    | 42                                     | 12  |
|                 | 64                                    | 79                                     | 15  |
| <b>9 (52.9)</b> | 20                                    | 62                                     | 42  |
|                 | 10                                    | 55                                     | 45  |
|                 | 30                                    | 37                                     | 7   |
|                 | 15                                    | 73                                     | 58  |
|                 | 79                                    | 80                                     | 1   |
| <b>Mediana</b>  | 30.0                                  | 62.0                                   | 15.0  |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

Los desórdenes del sueño preguntado como dificultades para conciliar el sueño o quedarse dormido (insomnio) y exteriorizar los sueños mientras duerme estuvo presente en 8 registros representando un 47% del total de síntoma premotores. La mediana de la edad de presentación fue 48.5 años, el inicio de la EP fue de 62 años y la mediana de diferencia de años entre la aparición de este síntoma con el inicio de la enfermedad fue 4 años (**tabla 6**).

**Tabla 6 Síntoma premotor: Desorden del sueño(n=8)**

| N (%)          | Edad de inicio de desórdenes del sueño (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre Síntoma Premotor y EP (años) |
|----------------|---|--|---|
| <b>8 (47)</b>  | 48  | 52                                     | 4   |
|                | 20  | 42                                     | 22  |
|                | 65  | 69                                     | 4   |
|                | 72  | 76                                     | 4   |
|                | 49  | 52                                     | 3   |
|                | 61  | 80                                     | 19  |
|                | 33  | 34                                     | 1   |
|                | 18  | 73                                     | 55  |
| <b>Mediana</b> | 48.5  | 60.5                                   | 4   |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

La presencia de ansiedad, miedo o pánico estuvo presente en 8 registros representando el 47 % del total de Síntoma Premotores. La mediana de edad de presentación de este síntoma fue 32.5 años, la edad de inicio de la EP en este grupo fue de 47 años con una mediana de diferencia de 20.5 años entre la aparición de este síntoma y el inicio de la EP (**tabla 7**).

**Tabla 7 Síntoma premotor: Ansiedad (n=8)**

| N (%)          | Edad de inicio de ansiedad (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre Síntoma Premotor y EP (años) |
|----------------|-----------------------------------|--|---|
| <b>8(41.1)</b> | 73                                | 74                                     | 1   |
|                | 20                                | 42                                     | 22  |
|                | 45                                | 76                                     | 31  |
|                | 15                                | 37                                     | 22  |
|                | 33                                | 52                                     | 19  |
|                | 32                                | 34                                     | 2   |
|                | 38                                | 40                                     | 2   |
|                | 20                                | 73                                     | 43.0  |
| <b>Mediana</b> | 32.5                              | 47                                     | 20.5  |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

Otro síntoma descrito en los registros por los pacientes fue la alteración de memoria, los cuales solo presentaron 2 de ellos correspondiendo a un 11.7 % del total de Síntomas Premotores.

**Tabla 8 Síntoma premotor: Otros (n=2)**

| N (%)           | Otro: alteración de memoria (años) | Edad de inicio de síntoma motor (años) | Diferencia de años entre síntoma premotor y EP (años) |
|-----------------|------------------------------------|--|---|
| <b>2 (11.7)</b> | 72                                 | 76                                     | 4   |
|                 | 17                                 | 40                                     | 23  |
| <b>Mediana</b>  | 44.5                               | 58.0                                   | 13.5  |

“Fuente: Estudio para la investigación de Genética de la EP en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE - PD”.

## V. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo la finalidad de describir los síntomas premotores en pacientes con EP. Con respecto a los datos sociodemográficos, el primer lugar la mediana de edad de inicio de síntomas motores, que es equivalente al inicio de la enfermedad, fue de 55 años, algunos autores mencionan que la edad promedio de presentación es a los 60 años y que no es frecuente su aparición antes de los 50 años este según una descripción general <sup>(20)</sup>; otros sin embargo clasifican la EP según el tiempo de aparición de Parkinson juvenil (< 20 años), Parkinson de inicio temprano (entre los 20 a 40 años) y Parkinson de inicio Tardío (> 60 años) o simplemente de inicio temprano en aquellos pacientes que inician la enfermedad < 50 años <sup>(21,22)</sup>. Ole-Bjorn Tysnes refiere un inicio promedio entre los 65 a 70 años, aumentando el riesgo a partir de esta edad <sup>(1)</sup>. Algunos estudios en países cercanos a nuestra región demuestran por ejemplo que en Bolivia la mayor prevalencia se presenta en pacientes mayores de 40 años <sup>(63)</sup>, en Colombia un estudio hace muchos años mencionan un incremento de la prevalencia a partir de los 65 años <sup>(64)</sup>; por lo demás la edad promedio de inicio de la EP en nuestro estudio es ligeramente más temprana comparada con los estudios mencionados; sin embargo, cae en el rango de edad de presentación típica de la enfermedad. Cuando lo comparamos con la edad a la cual fue diagnosticado por primera vez por un médico obtuvimos una mediana de 54 años; habiendo una mínima diferencia.

El sexo masculino tuvo una prevalencia de 55.6 % del total y un 44.4% fue de sexo femenino, algunos estudios hacen referencia al sexo masculino como un factor de riesgo moderado para tener EP <sup>(19)</sup>. También estudios previos en población peruana hechos por Palomares Ibarra et. al en el 2019, Torres et. al en el 2008 y el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas describen una discreta mayor prevalencia del sexo masculino para esta enfermedad <sup>(5,15,65)</sup>.

La EP se caracteriza por síntomas motores como bradicinesia, temblor, rigidez y, posteriormente, inestabilidad postural. Existen, sin embargo, síntomas que preceden años antes a la aparición de la enfermedad; estos son llamados síntomas premotores (hiposmia, constipación, depresión, trastornos del sueño, ansiedad; etc.); la presencia de alguno de estos luego de la aparición de los síntomas motores viene a ser llamados síntomas no motores. El presente estudio evidenció que todos los participantes presentaron algún síntoma no motor (hiposmia o anosmia, constipación, síntomas depresivos, ansiedad, etc)

al momento del enrolamiento; de estos el 47.2%, equivalente a 17 pacientes, refirieron haber tenido alguno de los síntomas antes del inicio de la Enfermedad, porcentaje que se corresponde con los síntomas premotores; este valor es menor en comparación con el estudio publicado por Mayela Rodríguez-Violante et al en el que un 77.7 % presentó algún Síntoma Premotor en el grupo caso <sup>(9)</sup>; el 52.8% restante equivalente a 19 pacientes presentaron algún síntoma no motor luego del inicio de la enfermedad.

Los síntomas premotores que se han descrito son variados y clasificados de diversas formas, en nuestro estudio tomamos en cuenta básicamente 4 síntomas: hiposmia o anosmia, síntomas depresivos y ansiosos, constipación, desórdenes o trastornos del sueño así como cualquier otro que el paciente haya referido descrito como "otro"; para ello se tomó como criterio estudios previos donde describen una mayor presencia de estos <sup>(9,10,12)</sup>, además los ítems preguntados se tomaron del "Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease" el cual busca síntomas no motores en pacientes con Parkinson.

Encontramos que la constipación fue el síntoma premotor más frecuente (25 % del total) con una mediana de presentación de 30 años, aquellos que presentaron este síntoma iniciaron la enfermedad luego de 15 años (mediana); estudios previos como el de R. Savica et al. encontraron que el 36.2% de un total de 202 pacientes con EP presentó este síntoma comparado con el grupo control donde solo se evidencio en un 20.4%, además el tiempo promedio de aparición y el inicio de la enfermedad fue de 20 años a más <sup>(45)</sup>; Jin Gan et al. sin embargo reportó un 47.59% de un total de 268 pacientes que presentaron este síntoma con un intervalo de 2 a 10 años antes del inicio de la enfermedad <sup>(47)</sup>.

Los síntomas de depresión, desorden del sueño y ansiedad fueron los segundos en frecuencia con un 22.2% del total de pacientes (8 pacientes) y representando el 47.1% de los Síntomas Premotores; con respecto al primero la prevalencia en distintos estudios es heterogénea pero existe una asociación cuando se compara con un grupo control en todos los estudios, inclusive uno de ellos demostró que la depresión a cualquier edad de la vida era un riesgo para padecer EP <sup>(55)</sup> ; un metaanálisis describió que un 23% de todos los pacientes con Parkinson presentaron síntomas depresivos antes del diagnóstico, solo por detrás de la hiposmia (35.5%); prevalencia que coincide con nuestro trabajo <sup>(34)</sup>, sin embargo algunos otros describen una mayor prevalencia de este síntoma de 38.6% <sup>(66)</sup> y 13% en este otro estudio; del mismo modo la mediana de edad de presentación fue de 40.5 años presentando el inicio de la enfermedad 2.5 años luego de este síntoma <sup>(12)</sup>. Los desórdenes

del sueño fueron englobados en insomnio y sueños vividos; algunos trabajos al respecto encontraron una prevalencia de 31% y 26% respectivamente en total de 93 pacientes incluidos para estos síntomas, cifras que en promedio son discretamente mayores a los presentados en nuestro estudio <sup>(62)</sup>; otro estudio hecho en población mexicana en 430 pacientes mostraron que en el grupo de casos los trastornos o desórdenes del sueño estaba presentes en un 37% y en un 15% en el grupo control, existiendo una asociación en ambos estudios, la mediana de edad de inicio en nuestro trabajo fue de 48.5 años, desarrollando la enfermedad 4 años después de haber tenido estos síntomas <sup>(66)</sup>. Con respecto a los síntomas de ansiedad; en un estudio mexicano el grupo de casos tuvo una prevalencia de 37.4 % contra un 6.7% del grupo control <sup>(9)</sup> siendo mayor que en nuestro estudio, en un estudio de cohorte retrospectiva se encontró que este síntoma estuvo presente solo en un 13.9% <sup>(62)</sup>, en un metaanálisis sin embargo estos síntomas estuvieron presentes en un 18.8% <sup>(34)</sup>; este último más concordante con nuestro estudio. La mediana de edad de inicio en nuestro estudio fue de 32.5 años, desarrollando la enfermedad 20.5 años después de tener estos síntomas

Por último, la hiposmia o anosmia, así como los problemas de memoria estuvieron presentes en un 11.1 % y 5.5 % respectivamente del total de pacientes con EP, representando el 23.5% y el 11.7% de los pacientes con síntomas premotores. Con respecto a la hiposmia la mediana de edad de inicio fue 43 años, presentando estos pacientes la enfermedad luego de 5 años. En un metaanálisis este síntoma fue el más frecuente, 35.5% pacientes del total de estudios incluidos lo presentaron <sup>(34)</sup>, 24% en un estudio casos y controles <sup>(9)</sup>, 38.7% en otro estudio <sup>(62)</sup>; porcentajes mayores a lo descrito en nuestro trabajo, esto se podría deber a muchos factores: el tipo de estudio principalmente, los criterios de inclusión empleados, la población o muestra usada, la cantidad de pacientes, etc.

Otro de los objetivos fue describir el tiempo que hay entre la aparición de los síntomas premotores y el inicio de la EP, en nuestro estudio se encontró que la mediana de aparición de algún síntoma premotor fue de 38 años y el inicio de la EP (o inicio de síntoma motor) fue de 55 años. Pont-Sunyer C et al. encontraron que en general la aparición de estos Síntomas antes del inicio de la enfermedad varía; algunos de ellos como la alteración de memoria aparecían en promedio 2 años antes, otros como las alteraciones del estado de ánimo o pérdida del olfato (anosmia) aparecían en un rango de 2 a 10 años antes y el estreñimiento junto con los desórdenes del sueño aparecían en un tiempo mayor a 10 años

antes del inicio de la enfermedad <sup>(11)</sup>, en nuestro estudio la mediana de años entre la aparición de algún síntoma premotor y el inicio de la EP fue de 7 años, estando los síntomas de ansiedad presentes 20 años antes del inicio de la E.P.

## VI. CONCLUSIONES

- Del total de pacientes con Enfermedad de Parkinson, 47.2% (17 registros) presentó algún síntoma premotor, de estos el 67.4% correspondió al sexo masculino y solo un 35.3% al sexo femenino.
- Los síntomas precursores que presentaron del total de los pacientes con EP fueron: constipación 25%, síntomas depresivos, desórdenes o trastornos del sueño y ansiedad con un total de 22.2%; hiposmia o anosmia 11.1% y alteración de memoria con 5.5 %; siendo el más frecuente la constipación. Los síntomas precursores presentes en menor porcentaje comparado a otros estudios fueron: Constipación, desórdenes del sueño e hiposmia. Coincidieron entre valores descritos o esperados: depresión y ansiedad. El síntoma premotor más frecuente fue la constipación.
- La aparición de algún síntoma premotor y el inicio de la EP fue de 7 años, estando los síntomas de ansiedad presentes 20 años antes del inicio de la Enfermedad de Parkinson. La mediana de la edad en años de la aparición de los síntomas precursores (17 registros) fue a los 38 años y el inicio de la enfermedad a los 55 años.

## VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar estudios con un mayor nivel de evidencia y con una población de pacientes con EP mucho mayor en busca de una asociación entre los síntomas premotores descritos en este trabajo en población del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y otras partes del Perú; así como el estudio de cada síntoma premotor en particular.
- Seguir concientizando sobre esta enfermedad en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, a su vez resaltar la oportuna actitud de estos pacientes ante el inicio de síntomas motores la cual no se hace esperar mucho y van en busca de ayuda especializada en etapas tempranas de la enfermedad, reflejando las pocas brechas en el acceso a este tipo de consulta médica especializada.
- Es necesario realizar una concientización del personal médico a la población que hace uso de los servicios de salud del Hospital Nacional Hospital Daniel Alcides Carrión con respecto a los síntomas premotores, tenerlos en cuenta al momento de la consulta por parte del personal podría ayudar a tener conciencia sobre esta enfermedad.
- Es necesario conocer que la EP no solo se describe por los síntomas motores, sino que también hay síntomas no motores que merman la calidad de vida de estos pacientes y que muchos de ellos inician antes de la enfermedad.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. agosto de 2017;124(8):901-5.
2. Parkinson disease - OMS [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
3. Bauso DJ, Tartari JP, Stefani CV, Rojas JI, Giunta DH, Cristiano E. Incidence and prevalence of Parkinson's disease in Buenos Aires City, Argentina. *Eur J Neurol*. agosto de 2012;19(8):1108-13.
4. Llibre-Guerra JJ, Prina M, Sosa AL, Acosta D, Jimenez-Velazquez IZ, Guerra M, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson disease in urban and rural populations from Latin America: A community based study. *The Lancet Regional Health – Americas* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 8 de diciembre de 2022];7. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(21\)00132-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(21)00132-0/fulltext)
5. Guía de Práctica Clínica de Enfermedad de Parkinson 2016 INCN [Internet]. [citado 8 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/wp-content/uploads/2020/08/2016-Gu%C3%ADa-de-pr%C3%A1ctica-cl%C3%ADnica-de-la-Enfermedad-de-Parkinson.pdf>
6. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. octubre de 2017;33(5):526-34.
7. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 11 de febrero de 2020;323(6):548-60.
8. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When does Parkinson disease start? *Arch Neurol*. julio de 2010;67(7):798-801.
9. Rodríguez-Violante M, de Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Davila-Avila NM, Carreón-Bautista E, Estrada-Bellmann I, et al. Premotor symptoms and the risk of Parkinson's disease: A case-control study in Mexican population. *Clin Neurol Neurosurg*. septiembre de 2017;160:46-9.
10. Plouvier AOA, Hameleers RJMG, van den Heuvel EAJ, Bor HH, Olde Hartman TC, Bloem BR, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Family Practice*. 1 de agosto de 2014;31(4):373-8.
11. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*. febrero de 2015;30(2):229-37.
12. Wu YH, Liao YC, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Risk of Premotor Symptoms in Patients with Newly Diagnosed PD: A Nationwide, Population-Based, Case-Control Study in Taiwan. *PLOS ONE*. 24 de junio de 2015;10(6):e0130282.
13. PALOMARES IBARRA AE. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON HOSPITAL ESSALUD HUANCAYO 2016 AL 2017 [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en:

[https://repositorio.upla.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12848/1010/PALOMARES\\_IBARRA\\_ADRIAN\\_EDMUNDO.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upla.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12848/1010/PALOMARES_IBARRA_ADRIAN_EDMUNDO.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

14. CENIA ALEJANDRA GUTIÉRREZ LLERENA, ZEVALLOS SÁNCHEZ JM. FRECUENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y GERIATRÍA DEL HNAAA, PERIODO ENERO-JULIO 2019 [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: [https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/8134/gutierrez\\_sanchez.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/8134/gutierrez_sanchez.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
15. Palomares Ibarra AE. Características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de parkinson Hospital Essalud Huancayo 2016 al 2017. Universidad Peruana Los Andes [Internet]. 2019 [citado 30 de enero de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/20.500.12848/1010>
16. Condor IR, Atencio-Paulino JI, Contreras-Cordova CR. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad de parkinson en un hospital nacional de la sierra peruana. Revista de la Facultad de Medicina Humana. octubre de 2019;19(4):14-21.
17. Vega OR, Ramírez LT, Capcha KM, Cabanillas RL, García HR, Esquerre CC. Estreñimiento como factor asociado a mayor severidad en pacientes con enfermedad de Parkinson del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú. Diagnóstico. 2018;57(4):180-3.
18. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002;14(2):223-36; discussion 222.
19. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. Eur J Neurol. enero de 2020;27(1):27-42.
20. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers. 23 de marzo de 2017;3:17013.
21. Day JO, Mullin S. The Genetics of Parkinson's Disease and Implications for Clinical Practice. Genes (Basel). 30 de junio de 2021;12(7):1006.
22. T L. Recognising the phenotype of genetic forms of Parkinson's disease in clinical practice. ACNR, Advances in Clinical Neuroscience and Rehabilitation [Internet]. 2 de septiembre de 2015 [citado 21 de julio de 2023]; Disponible en: <https://acnr.co.uk/articles/recognising-the-phenotype-of-genetic-forms-of-parkinsons-disease-in-clinical-practice/>
23. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet. 12 de junio de 2021;397(10291):2284-303.
24. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. Neurodegenerative Dis. 2010;7(5):284-90.
25. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Eur J Neurol. abril de 2008;15 Suppl 1:14-20.
26. van Wamelen DJ, Sauerbier A, Leta V, Rodriguez-Blazquez C, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Violante M, et al. Cross-sectional analysis of the Parkinson's disease Non-motor International Longitudinal Study baseline non-motor characteristics, geographical distribution and impact on quality of life. Sci Rep. 5 de mayo de 2021;11(1):9611.

27. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* octubre de 2015;30(12):1591-601.
28. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 9 de septiembre de 2019;191(36):E989-1004.
29. Gómez Ayala AE. Enfermedad de Parkinson. *Offarm.* 1 de mayo de 2007;26(5):70-8.
30. Kulisevsky J. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: update and recommendations from an expert. *Rev Neurol.* 31 de octubre de 2022;75(s04):S1-10.
31. Poewe W. Treatment of non-motor symptoms. *J Neurol.* 2012;259(1):S3.
32. Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics.* 1 de octubre de 2020;17(4):1525-38.
33. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2007;13 Suppl:S2-7.
34. Zhao E, Zhang W, Peddada S, Chen H. Meta-analysis on the prevalence of selected premotor symptoms of parkinson disease before and after diagnosis. *Neurology [Internet].* 2013;80(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71131260&from=export>
35. Demirelli DS, Genç G, Günderten N, Bulut S. Association of potential premotor clinical features with age of symptom onset in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2019;405((Demirelli D.S.; Genç G.; Günderten N.; Bulut S.) Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital, Neurology, Istanbul, Turkey):86-7.
36. Xie F, Gao X, Yang W, Chang Z, Yang X, Wei X, et al. Advances in the research of risk factors and prodromal biomarkers of parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(2):973-90.
37. Mahlkecht P, Poewe W. Defining premotor Parkinson's disease: A window of opportunity for neuroprotection? *Neurodegenerative Dis Manage.* 2013;3(1):61-70.
38. Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease. *Arch Neurol.* enero de 2011;68(1):22-30.
39. Visanji N, Marras C. The relevance of pre-motor symptoms in Parkinsons disease. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(10):1205-17.
40. Wu YH, Lee WJ, Chen YH, Chang MH, Lin CH. Premotor symptoms as predictors of outcome in parkinsons disease: A case-control study. *PLoS ONE [Internet].* 2016;11(8). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L611885061&from=export>
41. Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, Del Tredici K, Jost WH. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *NPJ Parkinsons Dis.* 24 de marzo de 2022;8:31.
42. Yao L, Liang W, Chen J, Wang Q, Huang X. Constipation in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ENE.* 2023;86(1):34-44.

43. Skjærbæk C, Knudsen K, Horsager J, Borghammer P. Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Medicine*. enero de 2021;10(3):493.
44. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci*. julio de 2017;18(7):435-50.
45. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology*. 24 de noviembre de 2009;73(21):1752-8.
46. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 14 de agosto de 2001;57(3):456-62.
47. Gan J, Wan Y, Shi J, Zhou M, Lou Z, Liu Z. A survey of subjective constipation in Parkinson's disease patients in shanghai and literature review. *BMC Neurol* [Internet]. 2018;18(1). Disponible en: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621226665&from=export>
48. Driver-Dunckley E, Adler CH, Hentz JG, Dugger BN, Shill HA, Caviness JN, et al. Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. noviembre de 2014;20(11):1260-2.
49. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters EC, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*. 15 de mayo de 2009;24(7):1060-5.
50. Bang Y, Lim J, Choi HJ. Recent advances in the pathology of prodromal non-motor symptoms olfactory deficit and depression in Parkinson's disease: clues to early diagnosis and effective treatment. *Arch Pharm Res*. 1 de junio de 2021;44(6):588-604.
51. Fullard ME, Morley JF, Duda JE. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*. 22 de agosto de 2017;33(5):515-25.
52. Beach TG, Charles L, White III, Hladik CL, Sabbagh MN, Connor DJ, Shill HA, et al. Olfactory bulb  $\alpha$ -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta neuropathologica*. febrero de 2009;117(2):169.
53. Rodríguez-Carrillo JC, Ibarra M, Rodríguez-Carrillo JC, Ibarra M. Depresión y otros trastornos afectivos en la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*. septiembre de 2019;35:53-62.
54. Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J, Cherukuri SP, Kalluru R, Gadde S. Depression in Parkinson's Disease: A Narrative Review. *Cureus*. 14(8):e27750.
55. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Leentjens AFG, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology*. 28 de mayo de 2002;58(10):1501-4.
56. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. abril de 2006;113(4):211-20.

57. Wright SL, Persad C. Distinguishing between depression and dementia in older persons: neuropsychological and neuropathological correlates. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* diciembre de 2007;20(4):189-98.
58. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord.* julio de 2000;15(4):669-77.
59. Alatríste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuro-Psiquiatr.* marzo de 2015;73:241-5.
60. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Iwanami M, Hirata K. Sleep Disturbances Associated with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:219056.
61. Verhave PS, Jongsma MJ, Van Den Berg RM, Vis JC, Vanwersch RAP, Smit AB, et al. REM sleep behavior disorder in the marmoset MPTP model of early Parkinson disease. *Sleep.* 2011;34(8):1119-25.
62. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2011;26(4):653-8.
63. Nicoletti A, Sofia V, Bartoloni A, Bartalesi F, Gamboa Barahon H, Giuffrida S, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism Relat Disord.* octubre de 2003;10(1):19-21.
64. 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.* febrero de 2004;114(2):175-82.
65. Torres L, Mori N, M C, J D, J M, D P, et al. Prevalencia de la enfermedad de Parkinson: Un estudio puerta a puerta en cinco distritos de Ulcumayo- Junín-Perú. *Rev Diagnóstico.* 1 de enero de 2008;47:150-6.
66. Rodríguez-Violante M, de Saráchaga AJ, Cervantes-Arriaga A, Davila-Avila NM, Carreón-Bautista E, Estrada-Bellmann I, et al. Premotor symptoms and the risk of Parkinson's disease: A case-control study in Mexican population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;160((Rodríguez-Violante M., mrodriguez@innn.edu.mx; de Saráchaga A.J.; Cervantes-Arriaga A.; Davila-Avila N.M.; Carreón-Bautista E.; Parra-López G.; Cruz-Fino D.; Pascasio-Astudillo F.) *Clinical Neurodegenerative Research Unit, National Institute of Neurology and Neurosurgery, Mexico City, Mexico*):46-9.

## IX. ANEXOS

Anexo N° 1. Aprobación por comité de ética en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del estudio "Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE- PD"



PERÚ

Ministerio  
de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS NEUROLÓGICAS

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOM  
"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"

### Comité de Ética

#### Presidenta

Lic. Marilley Ríos Dávila

#### Miembros Titulares

Med. Cir. Mario Cornejo Olivas

Mag. Néstor Flores Rodríguez

Abog. Luz M. Marín Sernadas

Lic. José Rodríguez Encalada

Lic. Piada Beatriz Burga Jesús

Sra. María Luisa Bermúdez Sosa

Med. Cir. Sheila Castro Suarez

Med. Cir. Jorge Ramírez Quiñones

Sra. Sara María Aparicio Aguilar

Lic. Esther Gallardo Santa María

Lic. Carmen Lorena Ramos Rojas

Med. Cir. Estela Quiroz Malca

#### Secretaria

Alexandra J. Veliz Silva

### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

#### CERTIFICADO DE APROBACIÓN ÉTICA N° 565-2019-CIEI –INCN

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, ha revisado y **APROBADO** por unanimidad el Proyecto de Investigación:

**"Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del consorcio LARGE-PD"**, presentado por los investigadores principales, M.C. Mario Reynaldo Cornejo Olivas y M.C. Carlos Alberto Cosentino Esquerre.

Adjuntándose los siguientes Documentos:

- ✓ **Proyecto de Investigación**, v4.0 de fecha 10 de abril del 2019.
- ✓ **Consentimiento Informado-Casos**, v3.0 de fecha 10 de abril del 2019.
- ✓ **Consentimiento Informado-Controles**, v3.0 de fecha 10 de abril del 2019.
- ✓ **Consentimiento Informado para Donación de Tejidos para Investigación**, v2.0 de fecha 10 de marzo del 2019.
- ✓ **Anexo 1, LARGE-PD formulario, parte I, parte II y parte III**, v2.0 de fecha 07 de agosto del 2010.
- ✓ **Anexo 2, Montreal Cognitive Assessment (MOCA)**, v7.0 de fecha 07 de noviembre del 2004.
- ✓ **Anexo 4, Formato de Consentimiento para uso de Información Personal.**

El Comité Institucional de Ética en Investigación, realizará una visita durante la ejecución del proyecto para ver las condiciones del lugar donde se realiza la investigación y el desarrollo de la misma.

La vigencia del proyecto de investigación regirá por el período de un año a partir de la fecha de expedición del presente certificado, cumpliendo el investigador principal con enviar el informe trimestral e informe final del proyecto.

Lima, 17 de abril de 2019

MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS  
.....  
LIC. MARILLEY RÍOS DÁVILA  
PRESIDENTA DEL COMITÉ INSTITUCIONAL  
DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

/Avs

www.incn.gob.pe

Jr. Ancash 1271  
Barrios Altos  
Lima 1 Perú  
T: (511) 411-7762

Anexo N° 2. Aprobación por comité de ética del estudio "Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE- PD" en el HNDAC.

 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
**HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN**  
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"  


**OFICIO N° 3781 -2021/HN.DAC-C-DG/OADI**

Callao, 31 DIC. 2021

Dr.:  
**NICANOR MORI QUISPE**  
Investigador  
**HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION**

Presente. -

Asunto: *Autorización para Ejecutar Proyecto de Investigación*  
Referencia: **MEMORANDUM N° 083-2021-HN.DAC-C-OADI/CEI**

De mi mayor consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, saludándolo cordialmente y en atención al documento de la referencia, mediante el cual solicita la aprobación para realizar el Proyecto de Investigación titulado:

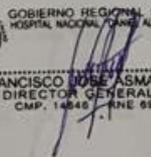
**"ESTUDIO PARA LA INVESTIGACIÓN DE GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL PERÚ. ESTUDIO DE CONSORCIO LARGE-PD"**

Proyecto evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI), no habiéndose encontrado objeciones en dicha investigación de acuerdo a los estándares considerados en el Reglamento y Manual de procedimientos del mencionado comité, la versión aprobada se encuentra en los archivos de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) y que se ejecutara bajo su responsabilidad.

En tal sentido, la Dirección General contando con la opinión técnica favorable del CEI adscrito a la OADI, da la **AUTORIZACION** para la ejecución del proyecto de investigación en el área solicitada. La aprobación tendrá vigencia de 12 (doce meses) contados desde la fecha de la presente autorización; así mismo, es de obligatoriedad entregar el informe final de la investigación en medio magnético al CEI del HNDAC.

Sin otro particular, hago llegar a usted las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

  
GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION  
Dr. FRANCISCO JOSÉ ASMAT ABANTO  
DIRECTOR GENERAL (a)  
CMP. 14846 RNE 6958

TRFU/JHK/lvone  
OADI  
Archivo

**"Establecimiento de Salud Amigo de la Madre, la Niña y el Niño"**  
Av. Guardia Chalaca N° 2176 - Callao 02 - Lima - Perú Teléfono: 614-7474 Anexos 3303 - 3312  
Email: [unidad.docencia\\_hndac@hotmail.com](mailto:unidad.docencia_hndac@hotmail.com), [oadi@hndac.gob.pe](mailto:oadi@hndac.gob.pe)

## Anexo N° 3. Constancia de Aprobación de Comité de Ética en el HNDAC.



Gobierno Regional del Callao  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN  
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"



### CONSTANCIA DE APROBACION N° 018-2023-CEI-HNDAC

A : BACH. ERNESTO ISRAEL BENAVIDEZ CARBAJAL  
Investigador Principal

CENTRO DE INVESTIGACIÓN - HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, RCI-391

N° MIEMBROS DEL QUÓRUM: 12 SUSCRITO AL INS: CEI-HNDAC- Registro N°001

LISTADO DE MIEMBROS QUE PARTICIPARON EN LA DECISIÓN Y DECLARACIÓN EXPLÍCITA DE AUSENCIA DE CONFLICTO DE INTERESES

| NOMBRES Y APELLIDOS                         | CARGOS                              | CONFLICTO DE INTERESES |
|---|-------------------------------------|------------------------|
| 1. DR. CÉSAR BONILLA ASALDE                 | Presidente del CEI                  | Ninguno                |
| 2. MG. LEONOR ANGELICA RIVERA CHAVEZ        | Secretaría Técnica                  | Ninguno                |
| 3. DRA. ELIZABETH SONIA CHERO BALLÓN DE A.  | Miembro Titular Interno             | Ninguno                |
| 4. DRA. CLAUDIA MILAGROS ARISPE ALBURQUEQUE | Miembro Titular Externo             | Ninguno                |
| 5. MG. CARLOS ALEXANDER ALVA DIAZ           | Miembro Titular Interno             | Ninguno                |
| 6. DRA. ROXANA OBANDO ZEGARRA               | Miembro Titular Interno             | Ninguno                |
| 7. ABG. ROSA NELIDA ALAGON OROS             | Miembro Titular Interno             | Ninguno                |
| 8. SRA. MERY BERTILA PAUCARCAJA VALVERDE    | Miembro Titular Externo (comunidad) | Ninguno                |
| 9. DRA. RUTH AMERICA ALIAGA SANCHEZ         | Miembro Alterno Interno             | Ninguno                |
| 10. DRA. JUANA CECILIA MATUMAY AGAPITO      | Miembro Alterno Interno             | Ninguno                |
| 11. ESP. ISABEL ANGELICA PINEDO TORRES      | Miembro Alterno Interno             | Ninguno                |
| 12. SR. MELECIO MAYTA CCOTA                 | Miembro Alterno Externo (comunidad) | Ninguno                |

FECHA DE REUNIÓN O SESIÓN : 29/05/2023

EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION (CEI) ADSCRITO A LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA EN INVESTIGACION DEL HNDAC, DEJA CONSTANCIA DEL PROYECTO DE INVESTIGACION TITULADO:

"SINTOMAS PREMOTORES AUTOPERCIBIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESTUDIO PARA LA INVESTIGACION DE GENETICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL PERU. ESTUDIO DEL CONSORCIO LARGE-PD EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION, EN EL PERIODO 2022"



C. BONILLA A.

Se otorga la presente CONSTANCIA DE APROBACION por revisión expedita, no habiéndose encontrado objeciones en dicho protocolo de acuerdo a los estándares propuestos en nuestro Reglamento y Manual de Procedimientos. La versión aprobada se encuentra en nuestros archivos el cual se ejecutará y estará bajo la responsabilidad del autor.

La aprobación tendrá VIGENCIA de 12 (doce meses) contados desde la fecha de autorización por la Dirección General para la ejecución del proyecto.

El presente PROTOCOLO solo podrá iniciarse en el Centro de Investigación del HNDAC, bajo la conducción del investigador principal ERNESTO ISRAEL BENAVIDEZ CARBAJAL, después de obtenerse la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

"Establecimiento de Salud Amigo de la Madre, la Niña y el Niño"

Av. Guardia Chalaca N° 2176 - Callao 02 - Lima - Perú / Teléfono: 614-7474 Anexos 3303 - 3312  
Email: [cei\\_hndac@gmail.com](mailto:cei_hndac@gmail.com) / [oadi@hndac.gob.pe](mailto:oadi@hndac.gob.pe)

Anexo N° 4. Autorización para Ejecución de Proyecto de Investigación en el HNDAC.



GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN  
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"AÑO DE LA UNIDAD, LA PAZ Y EL DESARROLLO"



Callao, 26 MAYO 2023

OFICIO N° 1956-2023-HNDAC-C-DG/OADI/CEI

Bach.  
ERNESTO ISRAEL BENAVIDEZ CARBAJAL  
Investigador Principal  
Presente. -

**Asunto** : Autorización para Ejecución de Proyecto de Investigación  
**Referencia** : MEMORANDUM N° 053-2023-CEI-HNDAC  
EXPEDIENTE N° 2858-2023/EIBC - Reg. HR-007537  
**Título** : "SINTOMAS PREMOTORES AUTOPERCIBIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESTUDIO PARA LA INVESTIGACION DE GENETICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL PERU. ESTUDIO DEL CONSORCIO LARGE-PD EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION, EN EL PERIODO 2022"

Estimado:

Es grato dirigirme a usted saludándole cordialmente y en atención a los documentos de la referencia, mediante el cual solicitan la aprobación del proyecto de investigación denominado:

**"SINTOMAS PREMOTORES AUTOPERCIBIDOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, ESTUDIO PARA LA INVESTIGACION DE GENETICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL PERU. ESTUDIO DEL CONSORCIO LARGE-PD EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION, EN EL PERIODO 2022"**

En vista que el investigador cumplió con la entrega de la documentación requerida de acuerdo a los estándares considerados en el MAPRO del CEI-HNDAC, y no habiéndose encontrado objeciones fueron evaluados y aprobados en revisión expedita.

En tal sentido, la Dirección General contando con la opinión técnica favorable del CEI adscrito a la OADI, da la **AUTORIZACIÓN** para la ejecución del Proyecto de Investigación en nuestra Institución. La aprobación tendrá vigencia de **12 (doce meses)** contados desde la fecha de la presente autorización.

Sin otro particular, hago llegar a usted las muestras de mi especial consideración y aprecio personal.

Atentamente,

GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRION  
Dra. ELENA DEL ROSARIO FIGUEROA COZ  
Directora General  
C.M.P. 22423 H.N.E. 12837

EFC/JAHK/CABA/maz  
Cc: OADI, CEI, Archivo

MINISTERIO DE SALUD  
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrion  
Fecha de Aprobación: 26.05.2023  
Fecha de Caducidad: 26.05.2024  
César Antonio Bonilla Asalde  
Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación

"Establecimiento de Salud Amigo de la Madre, la Niña y el Niño"  
Av. Guardia Chalaca N° 2176 - Callao 02 - Lima - Perú Teléfono: 614-7474 Anexos 3303 - 3312  
Email: [cei.hndac@gmail.com](mailto:cei.hndac@gmail.com) / [oadi@hndac.gob.pe](mailto:oadi@hndac.gob.pe)

Anexo N° 5. Documento de Cesión de Base de Datos.

**CESIÓN DE BASE DE DATOS**

Yo, **Koni Katerin Mejía Rojas** identificada con DNI 43280792, médica asistente del servicio de Neurología y coinvestigador principal del estudio *"Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio de consorcio LARGE-PD"* en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, cedo el uso de la base de datos de dicho estudio a **Ernesto Israel Benavidez Carbajal**, identificado con DNI 60941161, para el desarrollo de los objetivos del estudio *"Síntomas Premotores autopercebidos en pacientes con Enfermedad de Parkinson, Estudio para la Investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del consorcio LARGE – PD en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el periodo 2022 - 2023"*.



Firma

Lima, 16 de Junio del 2023

Anexo N° 6: Ficha de recolección de datos del estudio “Estudio para la investigación de Genética de la Enfermedad de Parkinson en el Perú. Estudio del Consorcio LARGE- PD”



Consorcio Latinoamericano para la Investigación de la Genética de la Enfermedad de Parkinson (LARGE-PD)

ID DE LARGE-PD: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Mes Día Año

## Parte II – Antecedentes demográficos, clínicos y familiares

### A rellenar por el/la coordinador(a)

#### Datos demográficos

1) Edad actual: \_\_\_\_\_ 2) Año de nacimiento: \_\_\_\_\_

3) Sexo:  Masculino  Femenino

4) Origen

- Africano
- Amerindio
- Asiático
- Europeo
- Otro: \_\_\_\_\_
- Mestizo

(Seleccione a continuación todas las alternativas que apliquen para su selección. Si seleccionó "Mestizo", es obligatorio seleccionar al menos dos de las siguientes opciones)

Africano  Amerindio  Asiático  Europeo  Otro: \_\_\_\_\_

Nota: "Otro" incluye individuos con origen en el Oriente Medio o Norte de África (p. ej. judíos askenazi y árabes), las Islas del Pacífico, o cualquier otra región no representada en el esquema de clasificación anterior.

5) Detalles de ancestros familiares (por ejemplo, alemán, italiano, colombiano, etc.)

Ancestros maternos: Madre: \_\_\_\_\_

Abuelo materno: \_\_\_\_\_

Abuela materna: \_\_\_\_\_

Ancestros paternos: Padre: \_\_\_\_\_

Abuelo paterno: \_\_\_\_\_

Abuela paterna: \_\_\_\_\_

6) Etnicidad

Hispano  No hispano

7) Adoptado(a)

Sí  No

8) Nivel más alto de educación

- Sin estudios
- Primaria parcial o completa
- Parte de secundaria
- Secundaria completa
- Parte de universidad
- Universidad completa

Estudios superiores (maestrías, licenciaturas en medicina o doctorados)

9) Número total de años de educación: \_\_\_\_\_





**LARGE-PD**  
Latin American Research Consortium on  
the Genetics of Parkinson's Disease

Consorcio Latinoamericano para la Investigación de la Genética de la Enfermedad de Parkinson (LARGE-PD)

ID DE LARGE-PD: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Mes Día Año

### Datos clínicos

10) Comienzo de los síntomas motores

(Marque todas las que correspondan)

- Bradicinesia
- Rigidez
- Temblor
- Inestabilidad postural
- Otros \_\_\_\_\_
- No aplica (control)

11) Ubicación del inicio de los síntomas motores (si es bradicinesia, rigidez o temblor)

- Cabeza, cuello, cara
- Extremidad superior derecha
- Extremidad inferior derecha
- Extremidad superior izquierda
- Extremidad inferior izquierda
- No aplica (control)

12) Comienzo de los síntomas motores parkinsonianos.

Edad \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

13) ¿Alguna vez ha tenido alguno de los siguientes síntomas durante más de un mes?

(Marque todas las que correspondan)

- Pérdida o alteración en la percepción de sabores u olores. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Estreñimiento (defecar menos de 3 veces a la semana) o tener que hacer esfuerzos para defecar. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Problemas para recordar cosas que han pasado recientemente o dificultad para acordarse de cosas que tenía que hacer. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Sentimiento de ansiedad, miedo o pánico. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Falta de interés en su entorno o para hacer cosas. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- ¿Ha estado triste o deprimido(a), o ha informado tales sentimientos? Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Tiene dificultades para conciliar el sueño o quedarse dormido. Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- ¿Alguna vez le han dicho, o sospechado de sí mismo, que parece "exteriorizar sus sueños" mientras duerme? (por ejemplo, golpear, sacudir los brazos en el aire, hacer movimientos como si estuviera corriendo, etc.). Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- Otros \_\_\_\_\_ Edad al inicio: \_\_\_\_\_
- No aplica (control)

14) Primer diagnóstico por un médico.

Edad \_\_\_\_\_ Año \_\_\_\_\_

No aplica (control)

15) ¿Actualmente está tratado(a) con agonistas dopaminérgicos?

- Sí. Desde el año \_\_\_\_\_, hasta el año \_\_\_\_\_.
- Pramipexol. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Ropinirol. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Rotigotina. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Apomorfina. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Piribedilo. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Lisurida. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Bromocriptina. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Cabergolina. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Pergolida. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- DHEC. Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- Otro: \_\_\_\_\_ Dosis diaria: \_\_\_\_\_ mg/día
- No.
- No aplica (control).



## Anexo N° 7. Resolución de Decanato aprobando la ejecución del proyecto de investigación.



Firmado digitalmente por PODESTÁ GAVILANO LUIS ENRIQUE FNU  
2014002202 e-01  
Motivo: Sube el texto del documento.  
Fecha: 05/07/2023 10:11:06 -0500

Lima, 05 de Julio del 2023

### RESOLUCIÓN DECANAL N° 002545-2023-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital N° UNMSM-20230035414, de fecha 18 de abril de 2023 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

#### CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *"La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño"* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *"La Dirección de la EAP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución"*;

Que, mediante Oficio N°000827-2023-EPMH-FMUNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe de la Dra. Gina Julia Concha Flores, docente principal del Departamento Académico de Medicina Humana, referente al Proyecto de Tesis titulado "SÍNTOMAS PREMOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, SEPTIEMBRE 2022 - MAYO 2023" presentado por el bachiller Ernesto Israel Benavidez Carbajal con código de matrícula 16010217, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis ME. Roberto Hector Romero Sanchez con código 0A0472, docente asociado del Departamento Académico de Medicina Humana; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

#### SE RESUELVE:

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

|  |  |
|--|--|
| <b>Bachiller:</b><br>Ernesto Israel Benavidez Carbajal<br>Código de matrícula N° 16010217<br>E.P. de Medicina Humana | <b>Título del Proyecto de Tesis:</b><br><br>"SÍNTOMAS PREMOTORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN EL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN, SEPTIEMBRE 2022 - MAYO 2023" |
| <b>Asesor:</b><br>ME. Roberto Hector Romero Sanchez<br>Código docente: 0A0472  |  |

2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.



Regístrese, comuníquese, archívese.

DRA. ALICIA J. FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA  
VICEDECANA ACADÉMICA

DR. LUIS ENRIQUE PODESTÁ GAVILANO  
DECANO

LPG/mmb

Firmado digitalmente por  
PELLA ALICIA J. VDA. DE  
PELLA ALICIA J. VDA. DE  
2014002202 e-01  
Motivo: Sube el texto del documento.  
Fecha: 05/07/2023 11:07:56 -0500

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do> e ingresando el siguiente código de verificación: DDRLCGR

