



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

EL DOLOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
Implicaciones Autonómicas y Afectivas

JOSÉ ANTONIO CAMACHO CONDE

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicobiología y Metodología
de las Ciencias del Comportamiento

Málaga, 2015



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: José Antonio Camacho Conde

 <http://orcid.org/0000-0002-6912-8462>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

TESIS DOCTORAL

**EL DOLOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.
IMPLICACIONES AUTONÓMICAS Y AFECTIVAS**

José Antonio Camacho Conde

Tesis doctoral dirigida por el Dr. Víctor M. Campos Arillo

AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, quiero mostrar mi agradecimiento al director de mi tesis, el **Dr. D. Víctor M. Campos Arillo**, director del Área de Neurociencias del Hospital Vithas Xanit Internacional de Benalmádena, con el que comencé mi trayectoria investigadora - hace algunos años- colaborando en algunos estudios sobre la enfermedad de Parkinson. Ha sido de gran ayuda su orientación, conocimiento e inspiración. He aprendido mucho a su lado y ha sido de gran apoyo en mi trabajo profesional y científico. Su trato cordial y paternal, entusiasta e incondicional queda grabado en mi memoria. Ha sido un privilegio para mí el haberme formado con un gran profesional, investigador y reconocido neurólogo en los trastornos del movimiento y, de forma destacada, en la enfermedad de Parkinson. Trabajar junto a él ha sido un gran honor. Sus sugerencias con la literatura, su estar al día, sus revisiones de esta tesis y su orientación han favorecido que este trabajo llegue a su fin. Gracias por estar a mi lado todo este tiempo y haber depositado la confianza en mí.*

*A la **Dra. D^a. Carmen Pedraza Benítez**, tutora de esta tesis, le agradezco su acogida y disponibilidad para admitir esta tesis doctoral en el Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad de Málaga. Mis gracias por colaborar con los trámites administrativos que genera un proyecto de este tipo.*

*A **D. José Manuel Martín Vázquez**, director médico del Hospital Vithas Xanit Internacional de Benalmádena por permitir el desarrollo de uno de los tres estudios de esta tesis doctoral en su hospital y haber avalado como presidente del Comité de Ética Asistencial del mismo el proyecto de investigación.*

*Al **Dr. D. Pablo Martínez Martín**, neurólogo e investigador del Área de Epidemiología Aplicada del Instituto de Salud Carlos III del Centro Nacional de Epidemiología de Madrid y CIBERNED, por su inestimable cesión de la base de datos del Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson (ELEP), así como a cada uno de las neurólogas e investigadores de la misma Área e integrantes del ELEP, **Dra. D^a. Carmen Rodríguez Blázquez**, **Dra. D^a. María João Forjaz**, **Dra. D^a. Belén Frades-Payo** y **Dra. D^a. Alba Ayala**.*

Al Dr. D. Marc Stefan Dawid-Milner, responsable de la Unidad de Neurofisiología del Sistema Nervioso Autónomo del Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la Fundación General Universidad de Málaga (FGUMA), por ofrecernos las instalaciones, aparatología y servicios de dicho centro para poder realizar la evaluación neurofisiológica sobre el Sistema Nervioso Autónomo que aporta el estudio de esta tesis doctoral. Agradezco su colaboración diligente y activa en la evaluación y el buen trato prodigado a los enfermos participantes.

A D^a. Beatriz Camacho García, enfermera del CIMES de la Universidad de Málaga, por su colaboración y gentileza ofrecida durante la evaluación neurofisiológica y por los informes elaborados de los pacientes evaluados.

A Dr. D. Javier Barón López, bioestadístico del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga por la ayuda inicial en la estadística y metodología de este trabajo.

Al Dr. D. Javier Pinel Ríos, neurólogo del Servicio de Neurología del Hospital Vithas Xanit International de Benalmádena, por su ayuda con el desarrollo literario del Sistema Nervioso Autónomo.

A todos los enfermos de Parkinson que han colaborado con este proyecto con el buen fin de mejorar el diagnóstico y terapéutica de esta enfermedad y favorecer con su participación una mayor comprensión del dolor en estos pacientes.

DEDICATORIA

*A mi madre,
que sabe lo que significa gestar,
me dio a luz, me crió
y me educó con cariño.*

Si puedes curar, cura.
Si no puedes curar, alivia.
Si no puedes aliviar, consuela.

Imhotep, médico egipcio.

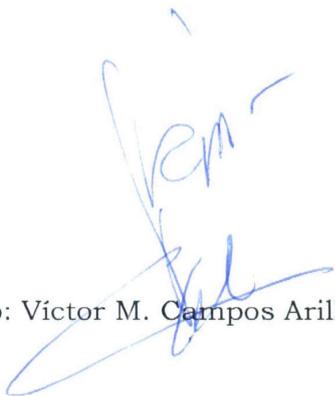
D. VICTOR MANUEL CAMPOS ARILLO, Doctor en Medicina, Director del área de Neurociencia y Jefe del Servicio de Neurología del Hospital Internacional Xanit de Benalmádena, como director.

CERTIFICA:

Que D. JOSÉ ANTONIO CAMACHO CONDE ha realizado en el Hospital Internacional Xanit de Benalmádena y bajo mi dirección el presente trabajo de investigación titulado: **“El dolor en la enfermedad de Parkinson. Implicaciones autonómicas y afectivas”**, y que ha sido objeto de su Tesis Doctoral, considerando que reúne el rigor científico y las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo la el presente certificado en Málaga a 15 de Octubre de 2015.

Fdo: Víctor M. Campos Arillo





Dña. CARMEN PEDRAZA BENÍTEZ, Doctora en Medicina y profesora Titular del Departamento de Psicobiología y Metodología en CC de la Universidad de Málaga, actuando como tutora del presente trabajo,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo realizado de D. JOSE ANTONIO CAMACHO CONDE, objeto de su Tesis Doctoral, y titulado: **“El dolor en la enfermedad de Parkinson. Implicaciones autonómicas y afectivas”**, reúne el contenido y rigor científico necesarios para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 15 de Octubre de 2015.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Carmen Pedraza Benítez', written over a faint dotted line.

Fdo: Carmen Pedraza Benítez

ÍNDICE

ÍNDICE

ABSTRACT	16
RESUMEN	20

BASE TEÓRICA

1. INTRODUCCIÓN.....	24
2. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	25
2.1. El parkinsonismo.....	27
2.2. Diagnóstico de la EP	28
2.3. Fases de la enfermedad.....	33
2.3.1. Periodo premotor.....	33
2.3.2. Periodo motor.....	35
2.3.3. Otras manifestaciones.....	36
2.4. Causas de la enfermedad de Parkinson.....	37
2.5 Manifestaciones motoras refractarias de la EP	38
2.5.1. Trastornos de la marcha	38
2.5.2. Habla y expresión facial.....	39
2.5.3. Disfagia	40
2.6. Otros síntomas no motores.....	41
2.6.1. Síntomas autonómicos.....	41
2.6.1.1. Estreñimiento.....	41
2.6.1.2. Hipotensión.....	41
2.6.1.3. Sudoración.....	42
2.6.1.4. Sialorrea	42
2.6.1.5. Trastornos urinarios y sexuales.....	42
2.6.1.6. Pérdida de peso.....	43
2.6.1.7. Dolor.....	43
2.6.2. Trastornos del Sueño.....	44
2.6.3. Fatiga.....	46
2.6.4. Trastornos afectivos y de la motivación.....	48
2.6.4.1. Depresión.....	47
2.6.4.2. Ansiedad	50
2.6.5. Pensamiento y memoria.....	53
2.7. Tratamiento farmacológico.....	55
2.7.1. Fármacos dopaminérgicos	55
2.7.1.1. Tratamiento precoz de la enfermedad.....	57
2.7.1.2. La administración de la medicación en las distintas fases de la enfermedad.....	57
2.7.2. Discinesias.....	59
2.7.3. Fluctuaciones motoras.....	59
2.7.3.1. Situación de ausencia de estímulo dopaminérgico (<i>off</i>).....	60

2.7.3.2. Situación tras el tratamiento dopaminérgico (<i>on</i>)	63
2.7.3.3. Tratamiento del deterioro fin de dosis	63
2.7.4. Opciones para el tratamiento farmacológico.....	64
2.7.4.1. Levodopa	64
2.7.4.2. Inhibidores de la MAO-B	67
2.7.4.3. Agonistas dopaminérgicos	68
2.7.4.4. Inhibidores de la COMT	70
2.7.4.5. Apomorfina y duodopa	71
2.7.4.5. Otros fármacos.....	74
2.7.4.5.1. Anticolinérgicos	75
2.7.4.5.2. Amantadina	75
2.7.4.5.3. Beta-bloqueantes	76
3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS.....	76
3.1. Prevención de las complicaciones motoras.....	77
3.2. Tratamiento sintomático de las complicaciones motoras.....	78
3.2.1. Reducción de las dosis de levodopa y acortamiento del período interdosis	79
3.2.2. Otros tratamientos	79
4. TRASTORNOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON....	80
4.1. Deterioro cognitivo.....	80
4.2. Demencia.....	83
5. TRASTORNOS PSICÓTICOS Y DE CONTROL DE IMPULSOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	84
5.1. Trastornos psicóticos: alucinaciones y delirios.....	86
5.2. Trastornos del control de impulsos.....	88
5.2.1. Ludopatía.....	89
5.2.2. Punding.....	90
5.2.3. La hipersexualidad	90
5.2.4. Compra compulsiva.....	91
5.2.5. Ingesta compulsiva de alimentos	91
6. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.....	92
6.1. Anatomía del Sistema Nervioso Autónomo.....	92
6.1.1. Neurotransmisión del SNA.....	94
6.2. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo.....	95
6.2.1. Pruebas de función autonómica.....	95
6.2.1. Generalidades	95
6.2.2. Preparación del paciente	97
6.2.3. Pruebas de función cardiovascular	98
6.2.3.1. Test de la mesa basculante (TMB)	98
6.2.3.2. Ortostatismo activo o intervalo R-R (índice 30:15)	101
6.2.3.3. Respiración profunda	102
6.2.3.4. Respuesta al estímulo presor	102
6.2.3.5. Maniobra de Valsalva.....	103

6.2.3.6. Masaje del seno carotideo.....	104
6.2.3.7. Variabilidad de la frecuencia cardiaca	105
6.2.3.8. Sensibilidad de barorreceptores.....	105
6.2.4. Pruebas de evaluación farmacológica	107
6.2.4.1. Microneurografía.....	108
6.2.4.2. Inervación autonómica cardíaca.....	108
6.2.4.3. Determinación de niveles de neurotransmisores	108
6.3. Pruebas de función sudomotora.....	109
6.3.1. Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor.....	109
6.3.2. Test de sudoración termorreguladora.....	111
6.4. Pruebas autonómicas oculares.....	112
6.5. Conclusiones autonómicas.....	113
6.4. Alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo en la EP.....	114
6.4.1 Sistema nervioso autónomo simpático.....	114
6.4.2. Sialorrea y disfagia	115
6.4.3. Estreñimiento	116
6.4.4. Disfunción eréctil	116
6.4.5. Síntomas urinarios.....	117
6.4.6. Alteraciones cardíacas	118
6.4.7. Hipotensión ortostática.....	119
6.4.8. Seborrea y dermatitis seborreica.....	119
6.4.9. Anhidrosis e hiperhidrosis.....	120
6.4.10. Alteraciones termorreguladoras.....	121
6.4.11. Alteraciones sensitivas.....	121
6.4.11.1. Hiposmia.....	121
6.4.11.2. Ageusia	122
6.4.11.3. Alteraciones visuales.....	123
6.4.11.4. Parestesias	124
6.4.11.5. Dolor.....	126
7. ESTUDIOS ESPECÍFICOS.....	127
<u>BASE EMPÍRICA</u>	
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	131
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	137
2.1. Objetivos principales.....	137
2.2. Objetivos secundarios.....	137
2.3. Hipótesis.....	137
2.4. Justificación del diseño.....	139
3. FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO.....	139
4. METODOLOGÍA.....	141
4.1. Tipo de estudio y diseño.....	141
4.1.1. Descripción del estudio	141
4.1.2. Criterios de selección	144
4.1.3 Criterios diagnóstico para las enfermedades en estudio	144

4.1.4 Programa de seguimiento	144
4.1.4.1. Visita de Pre-Selección.....	145
4.1.4.2. Visitas basales (Visita de Selección).....	145
4.1.5 Procedimiento de asignación a los grupos	147
4.1.6. Periodos de pre-inclusión, inclusión y seguimiento	147
4.1.6.1. Periodo de pre-inclusión	147
4.1.6.2. Periodo de inclusión.....	148
4.1.7. Determinación del tamaño muestral.....	148
4.1.8. Tipo de diseño	149
4.2. Instrumentos de evaluación.....	149
4.2.1. Autoevaluación por el paciente.....	150
4.2.2. Evaluación por el investigador	150
4.2.3. Evaluación por el director del investigador	150
4.2.4. Descripción de las escalas y datos	150
4.2.4.1. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	150
4.2.4.2. SCOPA-Autonómica	151
4.2.4.3. EVA frecuencia.....	152
4.2.4.4. EuroQoL.....	152
4.2.4.5. Datos demográficos del paciente.....	153
4.2.4.6. Datos históricos de la enfermedad	153
4.2.4.7. SCOPA-Cognición	154
4.2.4.8. SCOPA-Motor.....	155
4.2.4.9. PPRS Modificada	155
4.2.4.10. Escala de Hoehn & Yahr.....	156
4.2.4.11. Cuestionario sobre el dolor	157
4.2.4.12. Estudios autonómicos.....	158
4.3. Tratamiento de datos y análisis estadístico.....	160
4.3.1. Monitorización y cierre del estudio	160
5. RESULTADOS.....	164
5.1. Análisis e interpretación de los resultados	164
5.2. Resultados Primarios.....	169
5.2.1. Tipos de dolor y su frecuencia en la EP	169
5.2.2. La percepción de dolor de forma cuantitativa en pacientes parkinsonianos	172
5.2.3. Eficacia del tratamiento dopaminérgico en el control del dolor	174
5.3. Resultados secundarios.....	177
5.3.1. Relación entre el dolor y la EP, con aportaciones específicas de estudios de Sistema Nervioso Autónomo (SNA).....	177
5.3.2. Influencia del estado anímico en la percepción del dolor del parkinsoniano.....	189
5.3.3. Cambios en la percepción del dolor conforme avanza la enfermedad.....	192
5.3.4. Repercusiones del dolor en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente parkinsoniano	195
6. DISCUSION.....	205
6.1. Prevalencia de dolor y características globales de la EP.....	205
6.2. El dolor en la EP. Tipos, frecuencia, percepción y eficacia de la terapia dopaminérgica en su control.....	209
6.3. Análisis de la percepción de dolor de forma cuantitativa en pacientes parkinsonianos.....	212

6.4. El dolor y sus implicaciones afectivas y autonómicas.....	215
6.5. Percepción del dolor según avanza la enfermedad, lateralidad y repercusiones en la calidad de vida.....	217
7. CONCLUSIONES	231
8. BIBLIOGRAFÍA.....	234
ANEXOS	291
APÉNDICES.....	295
ÍNDICE DE TABLAS	331
ÍNDICE DE FIGURAS	334
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	336
ABREVIATURAS.....	338

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction and Purpose: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease, the second most prevalent after Alzheimer's disease (AD). The disease has both motor as “no-motor” symptoms, including autonomic dysfunction, pain, cognitive impairment, anxiety, depression, among others. Pain in the PD, despite being a common symptom remains as undervalued, despite their often, remains as undervalued, underdiagnosed and undertreated symptom. Our main objective is to evaluate the frequency and configuration pain of PD and their emotional and autonomic implications.

Patients, material and methods: A multicenter, cross-sectional, retrospective and prospective study. We included 407 patients with Parkinson's disease (PD) of which 70% were mild to moderate stage (stages 2 or 3 of Hoehn and Yahr), with mean age of 65.01 years and 7.07 years of PD duration. The following rating scales were applied: SCOPA-Motor, SCOPA-Regional, SCOPA-Cog, Modified Parkinson's Psychosis Rating Scale, Hoehn & Yahr, Hospital Anxiety Scale and Depression, Pain (VAS Frequency), EQ-5D and specific neurophysiological studies of Nervous Autonomic System (SNA). Statistical analysis was performed with the version 22 of the statistical program SPSS.

Results: In our study we found a high prevalence of pain (72%) and the majority of patients (79.2%) said that their pain is related to the PD. The disease's duration correlates with pain's intensity and frequency of (pain's intensity: $r: 0.138$; $p < 0.01$; pain's frequency: $r: 0.168$; $p < 0.01$). When evolution of EP is greater, the pain's perception is increased. 60% of PD patients report feeling pain when episodes of stiffness and tightness appear in any of the upper or lower limbs compared with 40% who did not. Curiously a greater number (76% of patients) feel pain during episodes of dyskinesias compared with 24% who don't perceive. However, PD pain is related more to the emotional situation than motor, as we have demonstrated the relationship between pain and HADS Total (Depression) and Total Scale Hoehn & Yahr. The contingency coefficient is greater in the depression (C: 0.894, N = 403) than in the driving position (C: 0.637, N = 401).

The pain is perceived and evolves in parallel with other non-motor symptoms

(mood, nocturia, abnormal bladder control, constipation, etc.) but what more is related to the emotional state of the Parkinsonian patient (anxiety ($r: 0.40$; $p < 0.01$), depression ($r: 0.28$; $p < 0.01$). Most association is met between anxiety and pain, followed by depression and on lesser degree (nocturia and drooling). There is a correlation positive between the two subscales of the HADS (anxiety and depression). There is a high prevalence of impaired short-term memory as a symptom "no motor" (SNM) in our serie (96.5%). Based on our results sex female is associated with pain in the PD.

According to the phenomenology, the pain in PD is very variable. It is seen most often as an electric current (64%), heat (60%), coldness (60%), stabbing (52%), diffuse (52%), internal (40%), corking or tingling (40%) The frequency of many types of pain is: a type of pain (12%), two types of pain (16%) and three types of pain (72%). The average rate of pain in our study is greater than 2 types (2.60 ± 0.63 ; range: 1-3). In cases taking levodopa, it was perceived on about three-quarters as throbbing, tingling and stabbing. In cases taking dopaminergic agonist it was perceived by 75% as corking, internal, electric shock, coldness and heat. Pain in the EP has a configuration multimodal.

Neurophysiological parameters are related to pain thresholds. Sympathetic activity and nociceptive sensitivity are decreased in PD. According to the study of Cold-Ice, patients with PD have a lower threshold for cold.

The dopaminergic therapy is effective for pain control in 48% of patients while the prescribed standard analgesic treatment improves pain in 78.8%.

Finally, almost half the population of our study (47.52%) evaluated using the EQ-5D has problems in some dimensions of quality of life. There is a positive relationship between the visual analogue pain scale (VAS) and the EQ-5D that evaluate health-related quality of life (HRQOL) and between the intensity of pain and HRQOL ($r = -0.298$; $p < 0.01$). That is, greater experience of pain worse HRQOL of patients with PD.

Conclusions: In the Parkinson's disease the pain is a "no motor" symptom with high prevalence, a symptom closely related to the emotional and autonomic systems involvement measured with specific neuro-vegetative test. This study

confirms its relationship with the most affected side of the disease, motor fluctuations, evolution time, the emotional situation (depression and anxiety) and the female, as well as its multimodal character and variety of symptomatic expression. Their association to memory deficit is very remarkable. Finally this experience strikingly affects the HRQOL and it would be important to know and better manage these aspects of Parkinson's disease.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción y objetivo: La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, la segunda con mayor prevalencia, después de la enfermedad de Alzheimer (EA). La enfermedad presenta tanto síntomas motores como “no motores”, entre los que se encuentra disfunción autonómica, dolor, deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, entre otros. El dolor en la EP, a pesar de su frecuencia, sigue siendo un síntoma infravalorado, infradiagnosticado e infratratado. Nuestro objetivo principal es evaluar la frecuencia y configuración del dolor en la EP y sus implicaciones afectivas y autonómicas.

Pacientes, material y métodos: Estudio multicéntrico, transversal, de carácter retrospectivo y prospectivo. Se incluyeron 407 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) de los que un 70% estaban en una situación leve-moderada (estadios 2 o 3 de Hoehn y Yahr), con edad media de 65,01 años y 7,07 años de duración de la EP. Se administraron las escalas SCOPA-Motor, SCOPA-Autonómica, SCOPA-Cog, Parkinson’s Psychosis Rating Scale modificada, Hoehn & Yahr, las Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, Dolor (EVA frecuencia), EQ-5D y estudios neurofisiológicos específicos de Sistema Nervioso Autónomo (SNA). El análisis estadístico se ha realizado con el programa de cálculo estadístico SPSS versión 22.

Resultados: En nuestro estudio encontramos una prevalencia del dolor elevada (72%) y los pacientes afirman mayoritariamente (79,2%) que su dolor tiene relación con la EP. La duración de la enfermedad se correlaciona con la intensidad y frecuencia del dolor (dolor intensidad: $r: 0,138$; $p < 0,01$; dolor frecuencia: $r: 0,168$; $p < 0,01$). A mayor evolución de la EP mayor es la percepción del dolor. El 60% de los pacientes de EP manifiestan sentir dolor cuando aparecen episodios de rigidez y tirantez en alguno de los miembros superiores o inferiores frente a un 40% que no. Curiosamente un número mayor (el 76% de los pacientes) siente dolor durante los episodios de discinesias frente a un 24% que no lo percibe. Sin embargo, en la EP el dolor se relaciona más con la situación afectiva que con la motora, como hemos podido demostrar la relación entre el Dolor Total y la HADS (Depresión) Total y la Escala Hoehn & Yahr. El coeficiente

de contingencia es mayor en la depresión (C: 0,894; N=403) que en la situación motora (C: 0,637; N=401).

El dolor evoluciona y se percibe de forma paralela a otros síntomas no motores (ánimo, nicturia, alteración del control vesical, estreñimiento, etc.) pero con lo que se relaciona más es con la situación afectiva del paciente parkinsoniano (ansiedad (r: 0,40; p < 0,01), depresión (r: 0.28; p < 0,01). La mayor asociación se encuentra entre la ansiedad y el dolor, seguida de la depresión y en menor grado nicturia y sialorrea. Existe una correlación positiva entre las dos subescalas de la HADS (depresión y ansiedad). Existe una alta prevalencia de alteración de la memoria inmediata como síntoma “no motor” (SNM) en nuestra serie (96,5%). En base a nuestros resultados el sexo femenino se asocia al dolor en la EP.

Con respecto a la fenomenología el dolor en la EP es muy variable. Se percibe con mayor frecuencia como una corriente eléctrica (64%), calor (60%), frialdad (60%), punzante (52%), difuso (52%), interno (40%), acorchamiento u hormigueo (40%), La frecuencia de la cantidad de tipos de dolor es la siguiente: un tipo de dolor (12%), dos tipos de dolores (16%) y tres tipos de dolores (72%). La media de tipos de dolor en nuestro estudio es superior a 2 tipos (\bar{x} : 2,60 \pm 0,63; rango: 1-3). En los casos que toman levodopa les sigue unas tres cuartas partes que lo perciben como palpitante, tirante, punzante. En los casos que toman agonista dopaminérgico lo perciben en un 75% como adormecimiento, interno, descarga eléctrica, frialdad y calor. El dolor en la EP respecto a su configuración es multimodal.

Los parámetros neurofisiológicos están relacionados con los umbrales de dolor. La actividad simpática y la sensibilidad nociceptiva están disminuidas en la EP. Los enfermos con EP tienen un umbral menor para el frío según los datos del estudio del Cold-Ice.

En lo referente a la terapéutica el tratamiento dopaminérgico es eficaz para el control del dolor en el 48% de los pacientes mientras que el tratamiento analgésico estándar prescrito mejora el dolor en un 78,8%.

Por último, casi la mitad de la población de nuestro estudio (47,52%) evaluada con la EQ-5D tiene problemas en alguna de las dimensiones de la calidad de vida. Hay una relación positiva entre la escala analógica visual del dolor (EVA) y la EQ-5D que evalúa la CVRS y entre la intensidad de dolor y la CVRS (r:-0,298; p <

0,01). Es decir, una mayor vivencia de dolor empeora la CVRS del paciente con EP.

Conclusiones: En la enfermedad de Parkinson el dolor es un síntoma no motor de elevada prevalencia, íntimamente relacionado con la afectación de los sistemas afectivos y autonómicos medido con test neuro-vegetativos específicos. El presente estudio confirma su relación con el lado más afecto de la enfermedad, las fluctuaciones motoras, el tiempo de evolución, con la situación anímica (depresión y ansiedad) y con el sexo femenino, así como su carácter multimodal y gran variedad de expresión sintomática. Es muy llamativa su asociación con el déficit mnésico. Por último esta vivencia repercute en forma llamativa en la calidad de vida relacionada con la salud por lo que sería importante conocer y manejar mejor estos aspectos de la enfermedad de Parkinson.

BASE TEÓRICA

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, la segunda con mayor prevalencia, después de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Hague, Klaffke & Bandmann, 2005; Tolosa, Wenning & Poewe, 2006) y afecta a cerca de 1% de la población mayor de 60 años (De Lau & Breteler, 2006).

Se caracteriza por los problemas motores que ocasiona, cuyas principales características clínicas son la lentitud de movimientos (bradicinesia), temblor, rigidez e inestabilidad postural (Savit, Dawson & Dawson, 2006), relacionadas con la pérdida de más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (Hornykiewicz, 1963; Javoy-Agí, 1982).

La enfermedad también presenta síntomas “no motores” (Chaudhuri, Yates & Martinez-Martin, 2005; Chaudhuri, Healy & Schapira, 2006), tales como disfunción autonómica, dificultad para percibir olores (hipoxemia), dolor, alteraciones del sueño nocturno, exceso de sueño durante el día, fatiga, deterioro cognitivo, ansiedad y depresión (tabla 1).

Las manifestaciones de disfunción autonómica más comunes en la EP pertenecen al área cardiovascular, gastrointestinal, sistema termorregulatorio, urinario y sexual, con síntomas tales como la incontinencia urinaria, el estreñimiento o la disfagia, incluso en estadios muy tempranos (Verbaan, 2007).

Impactan directamente sobre la calidad de vida de los pacientes (Ślawek, Derejko & Lass, 2005; Schrag, Jahanshahi & Quin, 2000; Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee, 2002), por lo que resulta fundamental prestarles la atención debida para aplicar los tratamientos adecuados, así como para poder explorar nuevas aproximaciones terapéuticas. Además, muchas de estas manifestaciones suceden, incluso, antes de que comiencen a aparecer los primeros síntomas y/o problemas motores.

La disfunción autonómica en la EP fue reconocida desde las primeras descripciones realizadas por James Parkinson en 1817 (Parkinson, 1817), si bien

actualmente su evaluación depende de test específicos, frecuentemente engorrosos y no siempre disponibles en todos los centros. Además, la disparidad de metodologías empleadas complica el establecimiento de valoraciones homogéneas e impide la comparación de resultados.

La investigación del papel que juega el sistema nervioso autónomo en esta enfermedad se ha centrado en evaluar sus síntomas orgánicos a través de tests específicos para cada uno de ellos, sin que hubiera investigaciones empíricas que aplicaran un instrumento de valoración estandarizado, validado y global de dichos trastornos, lo cual resulta fundamental para establecer el cuadro clínico completo de la enfermedad¹.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de reposo
- Rigidez
- Bradicinesia
- Inestabilidad postural
- Depresión, ansiedad
- Inestabilidad postural
- Alteraciones cognitivas, deterioro cognitivo leve, demencia
- Disartria
- Trastornos del sueño
- Anomalías olfatorias
- Disfagia
- Estreñimiento
- Disfunción urinaria
- Disfunción sexual
- Dolor, parestesias, calambres
- Dermatitis seborreica

.2. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La EP recibe su nombre del médico James Parkinson, que por primera vez describió los síntomas de la enfermedad en el año 1817. Se reconoce tanto en ambientes médicos como no-médicos por la manifestación predominante del temblor aunque lo realmente definitorio es la lentitud de movimientos o “bradicinesia”. Inicialmente, James Parkinson la denominó “parálisis agitante”, poniendo de

¹ <http://www.portalesmedicos.com/medicina/noticias/1687/1/Investigadores-del-CIBERNED->

relieve sus dos componentes más característicos: la acinesia (parálisis) y el temblor (agitación) (Oppenheim, 1901).

La EP es un trastorno del sistema nervioso caracterizado por alteraciones en los movimientos corporales, aunque también pueden manifestarse otro tipo de síntomas. La enfermedad conduce con el tiempo a una incapacidad progresiva debido a la destrucción de las neuronas pigmentadas de la sustancia negra.

La dopamina es un neurotransmisor monoaminérgico importante y responsable del control de los movimientos corporales. En las personas con EP existe una carencia de dopamina en el cerebro y esto genera problemas en las conexiones nerviosas relacionadas con el control del movimiento (Scatton, Javoy-Agid, Rouquier, Dubois & Agid, 1983; Fearnley & Lees, 1991; Höglinger et. al., 2004).

Los síntomas de la EP suelen aparecer de modo gradual, habitualmente primero en un lado del cuerpo, para progresar con lentitud a lo largo del tiempo. Los principales síntomas físicos de la EP son lentitud de los movimientos, rigidez y a veces temblor y pérdida del equilibrio, aunque el tipo y la intensidad de los síntomas puede variar en cada persona. Al progresar la EP pueden aparecer síntomas diferentes.

La prevalencia mundial de la EP se estima en 6,3 por millón de habitantes (Baker & Graham, 2004). Más del 10% de los pacientes con EP son diagnosticados antes de los 50 años de edad (García, Suárez, Dávalo & Castillo, 2008).

En la actualidad no es posible curar la EP, pero si se pueden tratar los síntomas de forma efectiva mediante el manejo de diversos fármacos. Estos medicamentos ayudan a que las personas con EP puedan realizar las labores de la vida diaria y continúen disfrutando de una buena calidad de vida durante muchos años.

2.1. El parkinsonismo

El término parkinsonismo designa un grupo de procesos, entre ellos la EP, que produce lentitud de movimientos, rigidez, dificultad para mantener la estática y caminar y ocasionalmente temblor de reposo. Establecer, un diagnóstico específico y definido de la EP resulta a veces difícil, ya que todos los parkinsonismos pueden producir síntomas similares.

Las enfermedades siguientes pueden confundirse con la EP:

- **Temblor esencial.** Se caracteriza por temblor distal, preferentemente en las extremidades. Sin embargo, a diferencia del temblor que aparece la EP, el esencial afecta habitualmente a los brazos y a la cabeza, típicamente se observa en dos lados del cuerpo y empeora cuando se realiza alguna actividad. El temblor de la EP puede afectar a cualquiera de las extremidades y aparece cuando se está en reposo.
- **Parkinsonismo inducido por fármacos.** Ciertos fármacos pueden producir síntomas similares a la EP. En estos casos, los síntomas suelen desaparecer cuando se suspende la medicación.
- **Parkinsonismo vascular.** Este tipo aparece en personas que sufren una enfermedad cerebrovascular y tienen en común características similares a las que produce la EP, pero los pacientes no responden tan bien a la medicación dopaminérgica como los que padecen EP.
- **Parkinsonismos atípicos.** Son un grupo de trastornos que inicialmente se asemejan a la EP, pero que suelen tener una evolución diferente (más rápida y grave) y una peor respuesta farmacológica. Entre ellos se incluyen la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal.

En general, se puede concluir que, en los parkinsonismos:

- Existe una peor respuesta a los fármacos con levodopa u otros agentes farmacológicos agonistas dopaminérgicos.
- Se detectan otras áreas cerebrales afectadas.
- Predomina la acinesia intensa, con escaso temblor.
- Presenta una evolución más rápida que el Parkinson idiopático.

- Tiene mayor riesgo de deterioro físico (invalidez) y mental (demencia).

2.2. Diagnóstico de la EP

El diagnóstico de la EP se realiza a partir de los datos clínicos, tras la observación médica y el desarrollo de una buena anamnesis y exploración física. (Grandas, 2007).

Los síntomas principales de la EP son la lentitud de movimientos, la rigidez y, en ocasiones, el temblor y la pérdida del equilibrio, y la combinación particular de estos síntomas puede permitir al facultativo establecer el diagnóstico de EP. Los primeros signos de la EP se pueden manifestar como un aumento de la dificultad para realizar movimientos precisos, por ejemplo, al escribir, coser, afeitarse, etcétera. Se debe interrogar sobre la presencia de otros síntomas que pueden aparecer ya en fases preclínicas o iniciales de una EP, como sensación de torpeza o lentitud, sialorrea, depresión, dolor, escasa fuerza al hablar (hipofonía), micrografía, y trastorno de la conducta durante el sueño REM, etc.

Algunos autores (Postuma, Gagnon & Montplaisir, 2010) han dejado constancia de la existencia de que algunos síntomas no motores pueden aparecer antes que los motores, y condicionan la fase denominada “premotora” de la EP como la hiposmia, el trastorno de conducta del sueño en fase REM (TCSREM)², el estreñimiento³ y la depresión⁴. También existe en concepto de EP “preclínica”, en la cual, no existe síntoma alguno pero se supone que el paciente desarrollará en el futuro una EP gracias a la existencia de biomarcadores (básicamente genéticos).

Con respecto a la fase “motora” el médico ha de observar los gestos y la frecuencia del parpadeo de la persona, la presencia de un reflejo glabellar patológico (signo de Meyerson), la fluidez y la velocidad de los diferentes movimientos de manos o pies, la simetría o no de los movimientos asociados de los brazos durante la marcha, las alteraciones de ésta o del equilibrio. Además, es necesario valorar el tono muscular de las extremidades, el grado de

² Explicación de esta parasomnia en el punto: 2.6.2. Trastornos del sueño.

³ Explicación de esta disfunción en el punto: 2.6.1.1. Estreñimiento

⁴ Explicación de este trastorno en el punto: 2.6.4.1. Depresión

resistencia para completar el recorrido articular, y si se incrementa al realizar movimientos voluntarios con la extremidad contralateral (signo de Froment). Basados en estos hallazgos los grupos de expertos han confeccionado listas de criterios diagnósticos casi siempre basadas en datos clínicos: La más usada es la del Brain Bank de Londres y la de Gelb (tablas 2-4).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSSB) Parkinson's Disease Society Brain Bank¹

Diagnóstico de parkinsonismo

- Bradicinesia
- Al menos una de las siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo a 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no debida a alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Criterios de exclusión para la EP

- Historia de ictus repetidos con progresión escalonada
- Historia de traumatismo craneal repetido
- Historia de encefalitis y/o crisis oculogiras
- Tratamiento neuroléptico o con depletores de monoaminas
- Más de un familiar afectado
- Remisión sostenida
- Manifestaciones estrictamente unilaterales después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Alteración autonómica precoz y grave
- Demencia grave precoz
- Signo de Babinski
- Tumor cerebral o hidrocefalia
- Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la mala absorción)
- Exposición a MPTP⁵ u otra neurotoxina

Criterios adicionales de apoyo (se requieren tres o más para diagnóstico de EP definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Afectación progresiva
- Asimetría persistente Respuesta excelente a la levodopa (del 70 al 100%)
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a la levodopa durante 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

⁵ MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Tabla 3. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Gelb et al., 1999)

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson POSIBLE

Presencia de dos de los cuatro síntomas del grupo A; siendo necesario que uno de ellos sea temblor o bradicinesia (consultar Tabla III)

Adicionalmente:

- Ninguno de los hallazgos del grupo B debe estar presente.
- O los síntomas del grupo A han estado presentes durante menos de 3 años y ninguno de los hallazgos del grupo B ha aparecido hasta la fecha (consultar tabla 4).

Adicionalmente:

- Respuesta evidente y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos
- O el paciente no ha recibido tratamiento adecuado con levodopa o agonistas dopaminérgicos.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson PROBABLE

Presencia de tres de los cuatro síntomas del grupo A (consultar Tabla III)

- Y ausencia de cualquier hallazgo del grupo B (nota: la duración de los síntomas de al menos 3 años es necesaria para cumplir este requisito) (consultar tabla 4)
- Y respuesta sustancial y mantenida a levodopa o a agonistas dopaminérgicos

Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson DEFINITIVA

Se cumplen todos los criterios de POSIBLE y la autopsia confirma el diagnóstico anatomopatológico.

Tabla 4. Agrupación de los hallazgos clínicos de la enfermedad de Parkinson en función de su utilidad diagnóstica

GRUPO A. Hallazgos característicos de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de reposo - Bradicinesia - Rigidez - Inicio asimétrico

GRUPO B. Hallazgos sugerentes de un diagnóstico alternativo

- Inestabilidad postural prominente en los 3 primeros años del inicio de los síntomas
- Freezing en los 3 primeros años
- Alucinaciones no relacionadas con la medicación en los primeros 3 años
- Aparición de demencia antes que los síntomas motores o en el primer año
- Parálisis supranuclear de la mirada (excluyendo la limitación de mirada hacia arriba) o enlentecimiento de las sacadas verticales
- Severa disautonomía no relacionada con la medicación
- Documentación de una causa conocida de parkinsonismo que preceda a la aparición de los síntomas (p. ej.: lesiones cerebrales focales estratégicas o consumo de neurolépticos en los últimos 6 meses)

El diagnóstico puede ser dificultoso en fases muy precoces de la enfermedad.

Por tanto, se suele requerir la realización de pruebas complementarias como las

de neuroimagen y/o test neuropsicológicos. Hay que considerar que la verdadera aportación de estas pruebas en casos verdaderamente dudosos es, en la actualidad, desconocida.

Tanto la tomografía computadorizada (TC) como la resonancia magnética (RM), que producen imágenes de diferentes secciones del encéfalo, pueden utilizarse para descartar otros trastornos como causas de los síntomas del paciente. También se está usando cada vez más la sonografía transcraneal (ST) habida cuenta de la hiperecogenicidad que aparece en la sustancia negra de los pacientes con EP (Olivares Romero, 2013). Si el estudio radiológico parece normal, es posible, pero no seguro, que los síntomas se deban a la EP. De modo similar, se pueden usar otros estudios de diagnóstico por neuroimagen, en este caso denominada “funcional “ como PET con fluorodopa y SPECT con loflupano (transportador de dopamina) capaces de visualizar la dopamina en el encéfalo, para apoyar el diagnóstico de EP y eliminar otras causas, pero tampoco estas pruebas establecen con seguridad la presencia de EP. Por esta razón, el diagnóstico se suele basar en la exploración física y la observación evolutiva de los síntomas. Además, se pueden hacer otras pruebas, como radiografías y análisis bioquímicos para confirmar que los síntomas no se deben a otras enfermedades.

El SPECT con loflupano, o DaTSCAN , técnicamente mucho mas asequible que el PET, se utiliza en el diagnóstico diferencial de la EP respecto a otras enfermedades, especialmente en el temblor esencial. El DaTSCAN suele ser normal en el temblor distónico y en el parkinsonismo de origen farmacológico, vascular o psicógeno y patológico en la EP. Su utilidad es mayor en aquellos síndromes tremóricos y parkinsonismos de origen incierto a los que se pretende diagnosticar precozmente (Ortega et al., 2007; National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), 2006; Grosset, Macphee, & Nairn, 2010; Kägi, Bhatia & Tolosa, 2010).

La combinación de este tipo de estudios con datos premotores aumentarían la rentabilidad diagnóstica. Así, la especificidad y la sensibilidad aumentan si, además de hiposmia, existe alteración en el DaTSCAN en familiares de primer

grado de EPI⁶. La combinación de TCSREM + DaTSCAN alterado +/- hiperecogenicidad de la sustancia negra por sonografía transcraneal posee una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 55 % como marcador preclínico de EPI⁷.

Otro tipo de estudio es la gammagrafía cardíaca con metaiodobencilguanidina (MIBG), que no se realiza para confirmar el diagnóstico de EP, sino únicamente cuando interesa el diagnóstico diferencial en fases precoces con otros parkinsonismos degenerativos (p.ej. la forma parkinsoniana de la atrofia multisistémica (AMS-P)⁸). La alteración precoz de esta prueba en el miocardio de los pacientes con EP se justifica al existir una denervación pre y postsináptica adrenérgica (Jiménez-Hoyuela, Rebollo, Campos & Rius, 2003).

Como previamente se comentó, es igualmente importante realizar diversos tipos de análisis bioquímicos a los pacientes con sospecha de EP (hemograma, bioquímica sérica, función tiroidea y, en ocasiones, vitamina B12 y serología luética), plasma o líquido cefalorraquídeo (LCR) que puedan ayudar en el diagnóstico de la EP. Suelen denominarse “biomarcadores”. Entre ellos se incluyen los estudios genéticos de utilidad reducida para el diagnóstico de EP⁹. Si podrían ser recomendables en la EP de inicio precoz: EP juvenil (< 20 años), formas de inicio temprano (20-40 años) e historia familiar positiva, manifestaciones atípicas sugerentes (p.ej. inicio con distonía en el pie).

Una vez aproximado el diagnóstico de la EP, el progreso de la enfermedad será evaluado periódicamente mediante una o más escalas de valoración casi siempre clínicas. El médico observa las respuestas de la persona a ciertas pruebas y establece una puntuación. Una de las escalas utilizada con más frecuencia es la llamada Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS, escala unificada para

⁶ Ponsen M. M., Stoffers D., Wolters ECh. et al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 396-399.

⁷ Iranzo A., Lomeña F., Stockner H. y Sleep Innsbruck Barcelona (SINBAR) group. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1070-1077.

⁸ Orimo S., Uchichara T., Nakamura A. et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 642-650.

⁹ Klein C., Schlossmacher M. G. The genetics of parkinson disease: implications for neurological care. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 3: 136-146.

la puntuación de la EP) (Fahn, Jenner, Marsden & Teychenne, 1987), que puntúa el rendimiento en todas las áreas del movimiento y la conducta. Recientemente se ha publicado una actualización por parte de la Movement Disorders Society denominada UPDRS-MSD (Goetz, 2008).

Este tipo de valoraciones ayuda al médico a controlar la evolución de la persona con EP, y a elegir el tipo de tratamiento más apropiado en cada caso. Las escalas de referencia empleadas para evaluar la evolución de la EP son la de Hoehn y Yahr (1967), que clasifica la EP en cinco estadios, y la de Schwab y England, que puntúa según el nivel de independencia del paciente.

2.3. Fases de la enfermedad

Las manifestaciones de la enfermedad son patentes cuando la pérdida neuronal en la parte compacta de la sustancia negra es del 60-70% y la pérdida de dopamina en el estriado alcanza el 80%. No se sabe con certeza cuánto tiempo pasa hasta llegar a esta situación, pero se trata de un proceso lento de al menos varios años de duración. Este lapso de tiempo previo a que la enfermedad manifieste ningún tipo de síntoma sea evidente se denomina *periodo preclínico*. Sin embargo, la enfermedad puede iniciarse con síntomas que no son los motores clásicos (*período premotor*) que, tras cierto tiempo, terminarán por aparecer (*período motor*)

2.3.1. Periodo premotor

Las manifestaciones clínicas más conocidas que pueden presentarse en el período premotor son: la depresión, el dolor, la pérdida de olfato o hiposmia, el estreñimiento, el trastorno del sueño REM, la dermatitis seborreica (Bodis-Wollner, 2003). Durante este periodo, en momentos de estrés, pueden aparecer síntomas motores parkinsonianos de forma transitoria. Así, se pueden observar alteraciones sutiles intermitentes del movimiento en las extremidades de forma asimétrica, hipomimia facial, episodios de falta de energía y otros de sudoración con sensación de calor (Lees, 1992).

La alteración del olfato es muy frecuente en la EP. Se inicia en la fase preclínica y suele ser moderada o intensa, en comparación con otros parkinsonismos en los que puede existir, pero es menos evidente. Los pacientes no suelen manifestar este síntoma espontáneamente (Berendse, 2001). Este síntoma se debe a la presencia de cuerpos de Lewy (el marcador histológico más relacionado con la EP) en el bulbo olfatorio, y esta localización, junto a la del núcleo dorsal del vago, son las más precoces desde el punto de vista anatomopatológico, antes incluso que en sustancia negra (Braak, 2002).

Alrededor de una quinta parte de los pacientes con EP manifiestan depresión previa al diagnóstico (Santamaria, Tolosa & Valles, 1986). Otra alteración premotora muy característica es el trastorno del comportamiento de sueño REM¹⁰ causado por alteraciones estructurales del área que rodea al locus coeruleus, que impide, por tanto, la atonía muscular durante el sueño REM (Schenck, Bundlie & Mahowald, 1996).

El dolor es otro de los síntomas precoces de la EP del periodo preclínico. Puede ser primario (Koller, 1984) o secundario, como consecuencia de la falta de movimiento. En muchas ocasiones afecta a uno de los hombros, motivo por el que muchos pacientes son diagnosticados erróneamente de "hombro doloroso".

Los trastornos autonómicos (sudoración excesiva, estreñimiento, dermatitis seborreica) son frecuentes en este periodo. Como ya se ha comentado previamente, obedecería a la precoz afectación del núcleo dorsal del vago (núcleo vegetativo del tronco encefálico) (Braak, 2002) o al depósito de alfa-sinucleína en cuerpos de Lewy a lo largo de todo el sistema nervioso autónomo (Gelpi, 2013; Olanow, Wakeman & Kordower, 2014).

Sin embargo, en la actualidad no se cuenta aún con ningún método definitivo que permita realizar el diagnóstico de la EP en el periodo premotor, excepción hecha de los escasos casos de EP genéticamente condicionada.

¹⁰ Episodios de ensueños muy vívidos con actividad motora, a veces violenta, consecuente con el sueño, de carácter desagradable y contenido persecutorio.

2.3.2. Periodo motor

Los síntomas principales de la EP que sirven de base para el diagnóstico de la EP son el *temblor*, la *rigidez* y la *bradicinesia*. La alteración de los reflejos posturales es también característica de la EP pero no está presente en las fases iniciales.

La forma más característica de temblor en la EP es el temblor de reposo. Es de comienzo insidioso y asimétrico, se inicia en una extremidad, generalmente superior, y posteriormente se extiende al miembro inferior del mismo lado. Si solo afecta a la mano, suele presentar el clásico patrón de "contar monedas"¹, con el dedo pulgar deslizándose sobre el índice. Puede afectar a la mandíbula pero, a diferencia del temblor esencial, raras veces a la cabeza o a la voz.

Este tipo de temblor se percibe cuando el paciente tiene la extremidad relajada y desaparece con el movimiento. Aumenta en situaciones de ansiedad, durante la marcha o con los movimientos alternativos de la extremidad contraria. Tiene una frecuencia de 4-6 Hz. La amplitud es pequeña en las primeras fases, pero puede aumentar considerablemente conforme avanza la EP. Unas tres cuartas partes de los pacientes tienen temblor de reposo en algún momento de la evolución de su enfermedad (Uchida, 2011).

Muchos pacientes presentan temblor postural o de acción. Suele ser de intensidad leve o moderada, sobretodo al comienzo de la enfermedad. Su frecuencia de 6-8 Hz. Cuando es muy prominente, puede confundirse con el temblor esencial.

La rigidez consiste en un aumento del tono muscular continuo y uniforme, que afecta igualmente a los músculos agonistas y antagonistas. La rigidez aumenta con la ansiedad o con los movimientos de la extremidad contraria (maniobras de provocación o "signo de Froment"). La rigidez de los trastornos parkinsonianos se denomina *en tubo de plomo*.

Se considera a la bradicinesia como el síntoma más incapacitante de la enfermedad. Se caracteriza por un enlentecimiento generalizado de las funciones motoras. Las alteraciones propias de la bradicinesia se reconocen por:

- Retraso en el inicio del movimiento
- Lentitud de los movimientos voluntarios
- Dificultad para alcanzar un objetivo mediante un movimiento simple continuo
- Fatiga precoz con movimientos repetitivos
- imposibilidad para realizar acciones simultáneas (p.ej. levantarse de la silla y saludar)
- Dificultad para realizar acciones secuenciales.
- Pérdida de los movimientos automáticos o semiautomáticos, como parpadear, gesticular al hablar o bracear al caminar (Castro & Sesar, 1999).

Como es relativamente razonable, debe hacerse constar que no todos los enfermos de Parkinson presentan todas estas alteraciones. En las primeras fases de la enfermedad, la bradicinesia da lugar a la dificultad para realizar movimientos de precisión (atarse los zapatos, abotonarse la ropa, manejar un destornillador, coser, etc.) o la alteración de la marcha, con escasez de braceo y dificultad para dar pasos con la extremidad afectada. La escritura también puede verse afectada, con lentitud y disminución del tamaño de la letra, fenómeno conocido como *micrografía*. Según avanza la enfermedad, la incapacidad se hace mayor y aparece escasez de parpadeo, trastornos de la deglución, hipomimia facial, hipofonía y bradilalia, incluso salivación extraoral.

2.3.3. Otras manifestaciones

Como se ha dicho anteriormente los enfermos de Parkinson pueden presentar síntomas precoces previos o no a los síntomas motores como el dolor, el estreñimiento y las alteraciones afectivas, olfatorias o del sueño, sobre todo de fase REM. Una gran parte de los enfermos padecen leves y sutiles alteraciones

cognitivas en el momento del diagnóstico y afectan sobre todo a las funciones visuoespaciales y ejecutivas (planificación, secuenciación, inhibición de estímulos interferenciales y la realización de tareas) y del aprendizaje (Molina, Berbel & Porta, 1999). La demencia puede aparecer en los estadios avanzados. Tanto es así que si se presentara desde el inicio, obligaría a descartar el diagnóstico de EP.

Se pueden encontrar otras alteraciones como la disfagia, la pérdida de movimientos sacádicos en el plano vertical, la disfunción eréctil, la hipotensión ortostática o los trastornos de la micción, o la nicturia, conforme avanza la enfermedad, pero nunca en la fase inicial.

Es importante puntualizar que el comienzo característico de la EP es asimétrico. Durante la propia evolución de la enfermedad casi siempre hay un hemisferio más afectado que el otro. Un síndrome parkinsoniano que afecte por igual a ambos hemisferios prácticamente descartaría una EP.

2.4. Causas de la enfermedad de Parkinson

Se desconoce la causa última de la EP, aunque diferentes teorías tratan de explicarla. Se considera que es multifactorial, y que concurren tanto factores genéticos, tóxicos o ambientales. Las alteraciones genéticas podrían predisponer a la acción de factores tóxicos externos que vinculados indujeran la enfermedad (Olanow, 2007).

Sin embargo, lo que si está comprobado es que en la EP existe una carencia de dopamina. La falta de este neurotransmisor se debe a la pérdida de numerosas neuronas del cerebro que normalmente la fabrican. La muerte progresiva neuronal es un proceso normal, que ocurre incluso en las personas más sanas, pero en la EP, una proporción muy grande de la pérdida celular se produce en una zona específica del cerebro, denominada “pars compacta” de la sustancia negra. Esta zona juega un papel importante en el control de los movimientos corporales.

Los investigadores aún no conocen la causa de la EP, ni la razón por la que algunas personas desarrollan la EP y otras no. En la actualidad se están realizando investigaciones médicas para aclarar el papel que tienen los genes en la EP. Así, se ha descubierto la existencia de anomalías genéticas en algunas familias en las que la mayoría de sus miembros estaban afectados y en casos familiares de EP de presentación precoz (edad de inicio inferior a 40 años). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EP tienen una presentación esporádica, es decir, sin factores genéticos claramente identificados.

En la actualidad cabe la posibilidad de que la afectación parkinsoniana pueda deberse a determinados agentes tóxicos (p.ej. los pesticidas), consumo de agua contaminada o incluso el efecto de algún factor físico como el traumatismo craneal. En 2012, Francisco Pan-Montojo probó con un pesticida. Desde hacía tiempo se sabía que había sustancias capaces de inducir EP cuando se inyectaban directamente en sangre. El equipo de Pan-Montojo utilizó altas dosis de rotenona¹¹ en el estómago de ratones (Pan-Montojo, 2012) y observaron que la rotenona provocaba acúmulos de α -sinucleína que iban ascendiendo del intestino al cerebro y podían saltar de célula a célula. La sección del nervio vago, que conecta el cerebro con las neuronas intestinales, este viaje vertical se detenía, aproximándose a la hipótesis de la progresión de Braak (Pan-Montojo, 2010).

Algunas personas muestran más susceptibilidad que otras a la exposición de factores medioambientales tóxicos como los mencionados anteriormente, quizá porque coexistan “genes de susceptibilidad”.

2.5 Manifestaciones motoras refractarias de la EP

2.5.1. Trastornos de la marcha

Los trastornos de la marcha en la EP incluyen congelaciones, inestabilidad y caídas y tienen una alta prevalencia en la EP (> 75%), especialmente en fases avanzadas. Conforme avanza la EP, la capacidad para mantener la postura y el equilibrio puede verse afectada. Esto puede ocasionar la inestabilidad de la marcha,

¹¹ La rotenona es un pesticida natural que se encuentra ya retirado del mercado.

al girar o para permanecer de pie, o cuando se realizan acciones como levantarse de una silla o inclinarse hacia delante. La inestabilidad durante cualquiera de estos movimientos puede producir una caída, lo que representa una causa importante de lesiones en las personas con EP.

Debe añadirse que los trastornos de la EP son multicausales y se encuentran asociados con la edad avanzada, gravedad de la enfermedad, situación hipodopaminérgica, discinesias, hipotensión ortostática, otras comorbilidades y/o efectos adversos farmacológicos. La congelación de la marcha que se conoce también como bloqueo, imantación o *freezing*¹², es un trastorno que afecta a más del 30 % de los pacientes con EP, y es más frecuente en estadios avanzados.

Habitualmente se presenta en los giros y al iniciar la marcha, pero también se produce al caminar por lugares estrechos, o precipitado por situaciones de estrés o de distracción. Además de los cuatro síntomas principales descritos anteriormente, la EP puede dar lugar a otros síntomas relacionados con los mecanismos motores de la comunicación y de la deglución.

2.5.2. Habla y expresión facial

La comunicación es un proceso que nos permite interactuar con los otros, expresar nuestros sentimientos, deseos, realizar peticiones, etc. Conlleva diversos aspectos, como emitir palabras, asumir un lenguaje corporal asociado y un modo particular de hablar. En las personas con la EP, el movimiento lento o reducido de los músculos puede hacer que la cara resulte menos expresiva de lo habitual (hipomimia).

Este hecho puede dificultar en ocasiones la comunicación e inducir a ciertas malinterpretaciones, como enfado, desinterés o falta de comprensión. Los cambios en la función de los músculos de la cara y la laringe también pueden afectar a la voz en algunas personas con EP, dando lugar a un habla débil, ronca, acelerada o dubitativa.

¹² Incapacidad episódica -durante segundos- que impide la producción de una deambulación eficaz.

Por lo tanto, es importante que cualquier cambio de este tipo sea interpretado de forma correcta y controlado con rapidez y eficacia.

Las alteraciones en el habla y la voz más comunes son:

- Pérdida progresiva del volumen de voz.
- Monotonía de la voz.
- Cambios de la calidad de la voz: débil, apagada, ronca, soplada, temblorosa y/o intermitente.
- Aceptación del ritmo de habla con tendencia a un aumento de la velocidad.
- Dificultad en la articulación (disartria).
- Vacilación antes de hablar con titubeos iniciales (Ramig, 2001; Sapir, Spielman, Ramig, Story & Fox, 2007; Lowit, Dobinson, Timmins, Howell & Kröger, 2010).

Los enfermos de EP sometidos a Estimulación Cerebral Profunda (ECP) también desarrollan disartria por la progresión de la EP y por el efecto directo de la estimulación eléctrica. En algunos casos puede ser útil la desconexión del generador y si se observa mejoría, se debe realizar un ajuste de la programación.

2.5.3. Disfagia

La disfagia es un problema muy frecuente en los estadios avanzados de la EP. Su fisiopatología es compleja y está relacionada con la denervación catecolaminérgica de los músculos faríngeos como consecuencia de la degeneración de las neuronas autonómicas del tronco encefálico y del sistema nervioso autonómico periférico.

Se suelen afectar todas las fases de la deglución.

Las principales complicaciones de la disfagia son:

- Aspiraciones, con riesgo de asfixia y neumonías.
- Infecciones orales.
- Deshidratación y malnutrición.
- Problemas para la administración oral de los fármacos.

2.6. Otros síntomas no motores

2.6.1. Síntomas autonómicos

Los trastornos urinarios son comunes en la EP, se manifiestan en forma de urgencia miccional, nicturia, polaquiuria y, en fases avanzadas, incontinencia urinaria. El estreñimiento atribuible a la baja movilidad del colon puede estar agravado por la medicación, por la menor ingesta hídrica descrita en la EP (Ueki & Otsuka, 2004) y por la falta de movilidad de estas personas.

2.6.1.1. Estreñimiento

El estreñimiento es un síntoma común en la EP. Se debe al descenso de la motilidad colónica, los músculos se mueven con mayor lentitud de lo habitual, en combinación con los efectos de la disminución de la actividad física, de una dieta deficiente, de la acción anticolinérgica de determinados fármacos y/o por disfunción anorrectal.

El estreñimiento se puede tratar mediante el ajuste adecuado de la dieta y el ejercicio, o con medicación prescrita por el médico. Por otra parte, el tratamiento del estreñimiento es importante, puesto que puede conducir a otras anomalías y disminuir la efectividad de algunos fármacos. La incontinencia fecal es infrecuente y cuando aparece suele relacionarse con un fenómeno de rebosamiento por impactación fecal (Sakakibara, Uchiyama, Yamanishi, Shirai & Hattori, 2008).

Es posible que el control del estreñimiento mejore la capacidad funcional del enfermo. La ingesta de una cantidad abundante de agua (8-10 vasos al día) es imprescindible para contribuir a controlar el estreñimiento.

2.6.1.2. Hipotensión

- **Ortostática:** La hipotensión ocurre en más del 50% de los enfermos de EP, aunque suele permanecer asintomática en más del 60 % hasta estadios avanzados. Se manifiesta con dificultad para mantenerse en pie con síncope y

presíncopes, y en los casos crónicos, dolor de cuello y hombros (en «percha») y fatiga al estar en pie.

- **Postprandial:** Es la presencia de hipotensión sintomática hasta dos horas tras la ingesta.

2.6.1.3. Sudoración

La sudoración constituye uno de los mecanismos por los que el cuerpo regula la temperatura; la evaporación del sudor sobre la superficie de la piel produce enfriamiento del cuerpo. La sudoración está regulada por el sistema nervioso autónomo.

Determinados fármacos empleados para tratar la EP puede interferir a veces este proceso, de forma que el cuerpo produce cantidades excesivas o insuficientes de sudor. Los enfermos de EP suelen tener hiperhidrosis (exceso de sudoración).

2.6.1.4. Sialorrea

La sialorrea consiste en una excesiva segregación de saliva. Se debe a la disfunción de la motilidad orofaríngea con reducción de la frecuencia de deglución de la saliva.

Está presente en el 70% de los pacientes en fases avanzadas y su incidencia es mayor en los varones.

2.6.1.5. Trastornos urinarios y sexuales

La urgencia urinaria es frecuente en la EP avanzada y está relacionada con la hiperreflexia del detrusor y suele ser habitual durante la noche. La prevalencia de disfunción urinaria oscila entre el 50-90% de los pacientes y aumenta con la gravedad de la enfermedad.

La nicturia es el síntoma más común y precoz, seguido del aumento de la frecuencia, debilidad del chorro urinario y urgencia miccional durante el día. La incontinencia urinaria es menos frecuente (Zesiewicz, 2010).

Las disfunciones sexuales que habitualmente presentan los varones son insatisfacción sexual, disfunción eréctil y eyaculación precoz. Las mujeres pueden presentar anorgasmia o hiporgasmia, bajo deseo sexual, disminución de la lubricación vaginal, etc.

Las posibles causas intercurrentes de los trastornos sexuales pueden ser endocrinológicas (hipotiroidismo e hiperprolactinemia), afectivas (depresión), y farmacológicas (ISRS, betabloqueantes y alfabloqueantes, etc.).

2.6.1.6. Pérdida de peso

La pérdida de peso es un problema frecuente en las fases avanzadas de la EP. Su causa es desconocida, aunque se ha relacionado con la severidad de la sintomatología y con una probable disfunción hipotalámica (Escamilla-Sevilla, 2011).

Antes de poder tratarla el médico deberá descartar posibles causas médicas (neoplasias, enfermedades endocrinológicas), valorar si existe alguna dificultad deglutoria, tratar las complicaciones motoras y considerar suplementos dietéticos (National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), 2006).

2.6.1.7. Dolor

El dolor asociado a la EP parece ser multifactorial e incluye el *dolor musculoesquelético y radicular* debido a la inmovilidad y rigidez, el *dolor de fases avanzadas* asociado a discinesias, distonía o fenómenos *off*, y las *manifestaciones sensoriales de origen central*. De vez en cuando, las personas con EP pueden experimentar además calambres y sensaciones de entumecimiento, frío o calor. Estos síntomas son más frecuentes en las piernas, aunque también resultan comunes el dolor lumbar y las cefaleas.

Al menos dos tercios de los enfermos de Parkinson refieren dolor (Page, Weaver, Wilkie & Simuni, 2010). Su origen parece ser multifactorial e incluye el dolor en fases avanzadas asociado a discinesias, distonía, periodo *off* y manifestaciones sensoriales de origen central. El dolor es una de las dimensiones que más afecta a la calidad de vida

del paciente (Martinez-Martin & Deuschl, 2007). Es su enorme frecuencia la que nos ha llevado a interesarnos por estos síntomas y desarrollar el trabajo que sigue.

2.6.2. Trastornos del Sueño

En la actualidad se conoce que personas con EP experimentan con gran frecuencia dificultades para dormir, posiblemente debido a que algunos de sus síntomas dificultan el reposo completo (el dolor, la rigidez o la ansiedad). Diversos tipos de insomnio son frecuentes en la EP y algunos están relacionados con la medicación y con los cambios neuroquímicos causados en el cerebro por la enfermedad en sí.

El trastorno más frecuente en la EP, al igual que en la población en general, es el **insomnio**. El más habitual es el insomnio de mantenimiento, ya que el paciente no puede conciliar bien el sueño y se despierta diversas veces durante periodos prolongados. Probablemente el paciente se despierta por los problemas como la rigidez, bradicinesia, temblor, dolor y ansiedad (Lees, Blackburn & Campbell, 1988).

La dopamina se reduce en el 8% de las personas sanas a medida que envejecen. La reducción se sitúa entre un 20 y un 30% en pacientes con trastornos del sueño y su reducción es un factor de riesgo para la EP. Las investigaciones deberían ir dirigidas a la creación de fármacos neuroprotectores para tratar a las personas con factor de riesgo y poder conseguir que la concentración de dopamina en los pacientes no se reduzca más allá del 8% con el paso del tiempo (Iranzo, 2011).

Otro trastorno descrito es la **somnolencia diurna excesiva** que es una sensación de somnolencia que persiste durante periodos prolongados y ocurre con más frecuencia en los pacientes con EP que en los controles (Factor, McAlarney, Sanchez-Ramos & Weiner, 1990), probablemente es un síntoma integral en la EP (Gjerstad, Alves, Wentzel-Larsen, Aarstrand & Larsen, 2006; Olanow,

Schapira & Roth, 2000; Gjerstad, Aarsland & Larsen, 2002) y aumenta según avanza la edad (Gjerstad et al., 2002). Aparece entre un 15-51% y se asocia al tratamiento dopaminérgico (Tandberg, Larsen & Karlsen, 1998).

Concretamente, se ha descrito el **trastorno de conducta del sueño REM (TCSR)**, el cual, se presenta con elevada frecuencia (en más de la mitad de los pacientes). En la actualidad se considera como un síndrome prodromático de la EP (Postuma, Lang, Massicotte-Marquez & Montplaisir, 2006) y otras sinucleopatías¹³. Se caracteriza porque los pacientes emiten vocalizaciones (chillan, hablan, lloran, etc.) y presentan movimientos (sacudidas, patadas, se incorporan, etc.) asociados a ensoñaciones desagradables.

Casi el 40% de las personas diagnosticadas de trastorno de la conducta del sueño REM acababan padeciendo parkinsonismo tras una media de seguimiento de unos 4 años (Schenck et al., 1996; Manni, Terzaghi, Pacchetti, & Nappi, 2007).

Las personas con TCSR van a presentar más pronto demencia o parkinsonismo si tienen unos marcadores positivos muy determinados (hiposmia o el SPECT cerebral de la dopamina anormal¹⁴). Estos marcadores pueden ayudar al diagnóstico precoz de la EP o la demencia con cuerpos de Lewy en estos pacientes (Iranzo et al., 2013).

Es muy recomendable que la persona con EP duerma lo suficiente, ya que el sueño reparador puede mejorar algunos síntomas, además de beneficiar su salud en general. El término técnico para describir este efecto es "beneficio del sueño" (Postuma et al., 2006).

¹³ Proteínas de pequeño tamaño cuyas mutaciones parecen estar implicadas en la etiología de algunas enfermedades neurodegenerativas entre las que se incluyen la enfermedad de Parkinson, la demencia de cuerpos de Lewy y la atrofia de sistemas múltiples. Todos estos desórdenes reciben el nombre de **sinucleopatías**.

¹⁴ Indicio de que hay poca dopamina en la sustancia negra del cerebro.

Actualmente, las pruebas de neuroimagen permiten identificar y conocer mejor el desarrollo de la enfermedad de Parkinson en los pacientes con alteraciones del sueño (Iranzo, 2011).

2.6.3. Fatiga

Es un estado de agotamiento físico y/o mental muy común en la EP. Puede ser uno de los primeros síntomas en aparecer. La fatiga es un síntoma frecuente en enfermedades crónicas con consecuencias psicosociales importantes, puede tener una causa central o periférica, pero se cree que es más bien central ya que no se hayan hallado alteraciones en la unión neuromuscular ni en el sistema colinérgico (Hwang & Lin, 2001).

Diversos factores pueden favorecer la aparición de la fatiga, entre los que podemos encontrar el tratamiento farmacológico, el esfuerzo extra necesario para enfrentarse a los síntomas de la EP, el trastorno del sueño, la hipervigilancia o la depresión.

En la EP afecta a entre el 30% y el 58% de los pacientes sin diferencia de sexo (Van Hilten, 1993). Existe una hipótesis hormonal e inflamatoria relacionada con la aparición de la fatiga crónica y el tratamiento con antiinflamatorios podría implantarse en el futuro (Hagell & Brundin, 2009).

Es importante valorar la posible causa de la fatiga. La fatiga central estaría causada por factores mentales y/o físicos como la hipervigilancia o la depresión. Como ya se comentó, la depresión es muy frecuente en la EP y la fatiga causada directamente por la EP puede mejorar con la medicación específica destinada a tratarla.

2.6.4. Trastornos afectivos y de la motivación

Entre los síntomas no motores, podemos encontrar con cierta frecuencia trastornos depresivos y ansiosos, incluso previos al diagnóstico. Se estima que el 40% de los pacientes con EP sufren depresión a lo largo de la evolución (Tandberg, Larsen, Aarsland & Cummings, 1996). Además de trastornos de

ansiedad generalizada, los pacientes con EP avanzada pueden sufrir ataques de pánico en los períodos *off*¹⁵.

2.6.4.1. Depresión

La depresión en la EP es uno de los trastornos emocionales más frecuentes y tiene un gran impacto en la calidad de vida en la EP. La prevalencia de depresión en EP es muy dispersa. Según los datos obtenidos en diversos estudios, en los que se han utilizado entrevistas bien estructuradas (criterios DSM-IV) y escalas específicas, tanto para el cribado como para el seguimiento de los síntomas depresivos (*Hamilton Rating Scale for Depression* [HAM-D], *Beck Depression Inventory* [BDI]) se han encontrado una frecuencia de depresión del 25 y al 70 % (Cummings, 1992; Starkstein et al., 1998; Lieberman, 2006).

La frecuencia de depresión en los estadios iniciales de la enfermedad es relativamente alta: aproximadamente el 40% de los pacientes en estadios I y II de Hoehn y Yahr sufre algún tipo de depresión. En los estadios más avanzados (Hoehn-Yahr IV y V) la frecuencia de depresión oscila entre el 50% y el 65% (Starkstein, Preziosi, Bolduc & Robinson, 1990).

Existe mayor concordancia entre la tipología de trastorno depresivo asociado a la EP: el 50 % de los pacientes con clínica depresiva cumplen criterios de trastorno depresivo mayor o melancólico y el otro 50 % de distimia o trastorno depresivo menor.

Las mujeres con EP presentan más riesgo de padecer depresión que los hombres. A su vez, las personas que antes de sufrir la EP ya habían padecido depresión, tienen más probabilidad de volver a presentar un nuevo episodio depresivo. (Kuopio, Marttila, Helenius, Toivonen, & Rinne, 2000).

Los síntomas comunes entre la depresión y la EP son: hipomimia, enlentecimiento psicomotor, quejas de memoria y de falta concentración, insomnio en forma de

¹⁵ Se puede ampliar información sobre esta psicopatología en el punto: 2.6.2.4 Ansiedad.

despertar precoz, anorexia, fatiga y falta de energía (Slaughter, Slaughter, Nichols, Holmes & Martens, 2001; Lieberman, 2006;).

La depresión está asociada al impacto e incapacidad que supone el diagnóstico de la enfermedad y como una reacción de adaptación a la aparición de los síntomas característicos de la EP y a la evolución de los mismos. (Menchón Vidal & Cardoner; 1997).

Existe también un mayor porcentaje de depresión en personas que inician la EP a una edad temprana y en las que los síntomas parkinsonianos predominan en el lado derecho del cuerpo (Castro, César & Ares, 2004).

Por otro lado, los afectados de EP con síntomas de rigidez y dificultad para el movimiento tienen el triple de probabilidad de padecer trastornos depresivos (Starkstein et al., 1998).

Otro de los aspectos a considerar en la EP, concretamente en la manifestación de la depresión, es la coexistencia de apatía en la EP, con o sin clínica depresiva asociada. Aún no existen buenos instrumentos diagnósticos que permitan diferenciar fácilmente en la clínica diaria estas dos condiciones. Además, hay que considerar propiamente a qué nos referimos cuando usamos el término apatía. La descripción más consensuada establece que la apatía es el estado de falta de motivación o iniciativa para realizar actividades (Levy & Dubois, 2006).

Existen estudios que nos permiten observar la presencia de apatía en pacientes con EP sin demencia ni depresión, cuyos resultados llegan a informar de un 35-45% de apatía clínicamente relevante (Isella et al., 2002; Pluck & Brown, 2002; Starkstein et al., 1992). y de la relación directa entre apatía y disfunción ejecutiva.

Las escalas actuales de valoración de la apatía tienen poca especificidad y no permiten detectar ninguna asociación con factores demográficos (edad, sexo, educación) ni con datos clínicos de la EP (edad de inicio, años de evolución, función motora o medicación).

Un estudio del año 2006 nos proporciona datos de la presencia clínica depresiva y apática en una muestra de pacientes con EP sin demencia, cuyos resultados se resumen en la tabla siguiente (Kirsch-Darrow, Fernandez, Marsiske, Okun & Bowers, 2006) (tabla 5).

Tabla 5. Depresión y apatía en pacientes de EP sin demencia

Depresión con Apatía	22%
Depresión sin Apatía	4%
Apatía sin Depresión	29%

En la actualidad, la apatía y la depresión están disociadas en la EP debido a la ausencia de escalas específicas para cada una de estas alteraciones y que favorezca el buen reconocimiento de los trastornos asociados a la EP.

Por último, es importante comentar que aún no se ha realizado ningún ensayo clínico que evalúe el efecto de los agonistas dopaminérgicos ni del metilfenidato sobre la apatía en la EP. Únicamente el estudio EXPRESS (Emre, Onofrj, Tekin, Quarg & Lane, 2004), ha mostrado un control de la apatía mediante la administración de rivastigmina.

También es importante destacar la asociación entre depresión y deterioro cognitivo. Starkstein et al., 1989; Kuzis, Sabe, Tiberti, Leiguarda & Starkstein, 1997; Starkstein et al., 1998;). La depresión en la EP se asocia a una mayor rapidez del deterioro de las funciones cognitivas y motoras, dependencia de manera significativa en las actividades básicas de la vida de la mermándose y disminución de calidad de vida del paciente (Tison, Barberger-Gateau, Dubroca, Henry & Dartigues, 1997).

La depresión es una patología tratable, y como se ha descrito anteriormente, tiene un impacto importante sobre la calidad de vida del paciente. Por tanto, es importante que el médico tenga constancia de cualquier cambio de ánimo que puede presentar el paciente para poder tratarlo pronto. En la actualidad, solo el 10-26% de los

pacientes de Parkinson aquejados de depresión recibe algún tipo de tratamiento con medicación antidepresiva (Richard, Szegethy, Lichter, Schiffer & Kurlan, 1999).

El alivio de la depresión puede mejorar la respuesta a la terapia destinada a otros síntomas EP, y también puede proporcionar alivio al cuidador.

2.6.4.2. Ansiedad

La ansiedad puede aparecer en cualquier persona que experimente una situación nueva o estresante. La ansiedad altera el sueño y también puede empeorar algunos síntomas de la EP, como el temblor. La ansiedad extrema puede causar crisis de angustia, que incluyen períodos de inestabilidad, dificultad para respirar y sudoración. La ansiedad se puede experimentar como una sensación constante, o puede desencadenarse por ciertas situaciones, por ejemplo al actuar en público. Existe una alta comorbilidad de ansiedad y depresión.

Los afectados de EP experimentan con frecuencia sentimientos de ansiedad, tensión y nerviosismo. Aproximadamente, uno de cada tres afectados de EP sufre problemas de ansiedad. Por tanto, la frecuencia de los trastornos de ansiedad es habitual en la EP y es uno de los síntomas de inicio de la enfermedad, aunque son muy poco específicos. Pueden manifestarse de diversas formas: agitación, ansiedad crónica, trastornos fóbicos y ataques de pánico.

La ansiedad crónica es muy frecuente en la EP y algunos investigadores ha encontrado una prevalencia en la EP del 20-38%, muy por encima de la hallada en la población general y en otras enfermedades crónicas (Stein, Heuser, Juncos & Uhde, 1990).

El trastorno de ansiedad no se correlaciona con la gravedad de los síntomas motores, la duración de la enfermedad o la dosis de levodopa (Henderson, Kurlan & Kersun, 1992; Nuti et al., 2004).

La agitación puede aparecer como un síntoma primario de la EP, pero es más frecuente en los períodos *off* de pacientes con EP avanzada, experimentando la

congelación de la marcha, así que es importante distinguir si la agitación es primaria o secundaria para favorecer un tratamiento correcto del paciente (Saint-Cyr, Taylor & Lang, 1993).

La forma más frecuente en la que los pacientes se refieren a la ansiedad es como una inhabilidad para relajarse o imposibilidad de mantenerse en calma. No se ha dilucidado el hecho de si la ansiedad surge como una respuesta psicológica a los síntomas motores o al estigma social que éstos representan. Una forma de ansiedad que afecta casi al 40% de los pacientes y tiene implicaciones muy importantes es la denominada “miedo a las caídas”, y que se correlaciona con caídas, traumatismos y aislamiento social (Bloem, Grimbergen, Cramer, Willemsen & Zwinderman, 2001).

Los pacientes de EP avanzada –como hemos indicado anteriormente- pueden sufrir **ataques de pánico** en los períodos *off*. Los ataques de pánico son crisis agudas de angustia extrema con taquicardia, sudoración profusa, ahogos, agitación y descontrol, miedo intenso, sensación inminente de morir o volverse loco.

Son relativamente poco frecuentes en la EP y su etiología es plural (McMahon, 2002). Se pueden dar espontáneamente por las noches (ligadas a la dinámica del desbalance de neurotransmisores incrementados en la madrugada), otras veces se desencadenan a cualquier hora del día en personalidades previamente borderline al descompensarse por la angustia endopsíquica.

Lo más frecuente es que los ataques de pánico estén provocados farmacológicamente por una excesiva dosis de fármacos dopaminérgicos en sangre (Vázquez, Jimenez-Jimenez, Garcia-Ruiz & García-Urra, 1993). Igualmente se pueden manifestar cuando el paciente teme mucho las fases *off* y nota que se acerca a una de ellas. A veces son el pródromos (anuncio) de una descompensación psicótica iatrogénicamente inducida (Saint-Cyr et al., 1993), sobre todo si se acompaña de sueños muy vívidos y pesadillas realistas e hipersexualidad bizarra (conductas o ideas sexuales excesivamente anormales). Asociados a agorafobia no llegan al 5% de los casos reportados.

2.6.4.3. Apatía

Aunque no existe un consenso reconocido sobre los criterios diagnósticos de apatía, la misma ha sido considerada como un síndrome conductual frecuente, presente en numerosos cuadros incluyendo la EP (Chaudhuri et al., 2006).

En 1996, Marin define la apatía como una falta de motivación en el afecto, comportamiento y cognición (Marin, 1996; Czernecki et al., 2002; Figved et al., 2005). Starkstein et al. (1992) toman esta definición y establecen los siguientes criterios:

- 1) Falta de motivación en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente, o con el acorde a su edad y su nivel cultural.
- 2) Presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas: disminución de las conductas y de las cogniciones dirigidas a un fin, disminución en las respuestas emocionales.
- 3) Los síntomas tienen repercusiones clínicas, en la vida social o en el funcionamiento del paciente.
- 4) Esto no se debe a una disminución en el nivel de conciencia o al empleo de alguna sustancia.

Se menciona con cierta frecuencia la existencia de una superposición entre la depresión y la apatía, la cual para Starkstein y col. podría basarse en el hecho conceptual que la pérdida de interés y/o motivación sería un factor clave en ambos síndromes (Starkstein & Leentjens, 2008).

La depresión se caracteriza por la presencia de al menos uno de dos síntomas principales: humor depresivo o disminución del interés o placer. Estos síntomas se deben acompañar por al menos cuatro de los siguientes síntomas: pérdida o ganancia significativa de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o inhibición psicomotriz, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de desesperanza o de culpa inapropiada, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte (American Psychiatric Association, 1994).

Aunque el DSM IV incluya a la apatía como uno de los síntomas de la depresión, numerosas evidencias actuales demuestran que ambas entidades pueden ocurrir en forma independiente (Levy et al., 1998). Por tanto, se tiende a considerarlos como constructos clínicos diferentes, los cuales requerirían distinto abordaje y tratamiento.

La tasa de prevalencia de apatía en la EP ha sido estimada entre 20% y 45% (Aarsland et al., 1999; Starkstein, Petracca, Chemerinski & Kremer, 2001; Isella et al., 2002; Kirsch-Darrow et al., 2006; Zgaljardic, 2007; Dujardin et al., 2007), presentándose como síntoma psiquiátrico inicial en la EP en el 12% al 16.5% de los pacientes (Starkstein et al., 1992; Marsh, McDonald, Cummings & Ravina, 2006).

2.6.5. Pensamiento y memoria

Los enfermos de Parkinson pueden experimentar cambios en el pensamiento y la memoria. En la EP precoz, esos cambios pueden incluir dificultad para la concentración o alteraciones sutiles de la memoria y el pensamiento, y que suelen pasar desapercibidas por la persona con EP por su carácter sutil.

Además, puede verse afectada la capacidad para planificar tareas complejas o para realizar varias tareas a la vez. Estas alteraciones pueden progresar gradualmente junto con otros síntomas de la enfermedad, aunque conviene señalar que los tratamientos farmacológicos también pueden afectar a los procesos del pensamiento (p. ej., confusión o alucinaciones).

En las fases iniciales de la EP puede aparecer bradifrenia¹⁶ y alteraciones atencionales, de las funciones ejecutivas y de la fluencia verbal. Son una manifestación de las mermas cognitivas presentes y que, según pasa el tiempo, pueden progresar y llegar a afectar otras funciones cerebrales en grado suficiente

¹⁶ Enlentecimiento anormal en la emisión del habla más o menos marcada, acompañado por una atenuación de la prosodia y falta de entonación expresiva.

como para producir demencia entre un 20-78 % de los pacientes (Emre et al., 2007).

Tabla 6. Síntomas de la EP (Bayés, 2003).

Alteraciones y trastornos	Síntomas	Manifestaciones de algunos síntomas
Alteraciones Motoras	<ul style="list-style-type: none"> - Temblor en reposo / postural - Acinesia - Bradicinesia - Rigidez muscular - Discinesias - Problemas al caminar: 	<ul style="list-style-type: none"> - Enlentecimiento. - Acortamiento del paso - Arrastrar los pies - Festinación (los pasos se hacen cortos, rápidos y confusos) - Freezing/congelación/ bloqueo. - Disminución del braceo - Desequilibrio (propulsión/retropropulsión)
Trastornos emocionales y cognitivos	<ul style="list-style-type: none"> - Depresión y ansiedad. - Trastornos cognitivos: anomia, inatención, enlentecimiento del pensamiento. - Trastornos del sueño. - Alucinaciones y psicosis 	
Síntomas sensitivos y alteraciones autonómicas.	<ul style="list-style-type: none"> - Dolores. - Seborrea. - Sialorrea - Estreñimiento. - Impotencia sexual. - Problemas urinarios. - Trastornos de sudoración. - Hipotensión ortostática. 	
Dificultades comunicativas	<ul style="list-style-type: none"> - Hipomimia - Hipofonía: - Sialorrea: - Micrografía: - Disminución del lenguaje corporal. 	
Fluctuaciones del estado clínico:	<p>Asociadas a la propia enfermedad:</p> <p>Asociadas a:</p> <p>Debidas al tratamiento:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Freezing (congelación, bloqueo). - Cinesias paradójicas. - Emoción. - Sueño y beneficio del sueño. - Fatiga. - Fluctuaciones "on-off".

2.7. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es primordial en el cuidado de la persona con EP, aunque desgraciadamente todavía ningún fármaco se ha mostrado capaz de curar la EP ni detener su progresión. Sin embargo, se ha discutido si algunos medicamentos pueden proteger las células del sistema nervioso central y contribuir así a frenar la progresión de la enfermedad, un tema que se está investigando a mente en ensayos clínicos. Existe un gran número de fármacos eficaces, capaces de aliviar los síntomas EP y reducir sus efectos sobre la vida diaria.

Los objetivos principales del tratamiento farmacológico inicial de la EP se centran, en conseguir un alivio sintomático adecuado y prevenir o retrasar las complicaciones motoras o no motoras.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es muy eficaz durante un tiempo variable de paciente a paciente. Este periodo se conoce como luna de miel. Posteriormente comienzan a aparecer en la mayoría de los pacientes problemas que se conocen como complicaciones motoras. Alrededor del 40% de los pacientes presenta complicaciones motoras al cabo de cinco años. Este porcentaje va aumentando en los años siguientes.

Cuando el paciente está bien desde el punto de vista motor se suele decir que está en ON y cuando está peor o más bloqueado se dice que está en OFF. Las principales complicaciones motoras son las fluctuaciones motoras y las discinesias

La decisión del inicio y tipo de tratamiento ha de ser individualizada y debe atender a las características de cada paciente: edad, perfil clínico, actividad diaria (física, laboral, etc.), comorbilidad, cumplimiento terapéutico, preferencias, etc. (Olanow, Watts & Koller, 2001; National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006; Suchowersky et al., 2006; Horstink et al., 2006; Olanow, Stern & Sethi, 2009; Grosset et al., 2010).

2.7.1. Fármacos dopaminérgicos

El tratamiento farmacológico se inicia cuando los síntomas de la enfermedad provocan algún grado de discapacidad en el paciente. La mayoría de los síntomas motores

iniciales (bradicinesia, rigidez y temblor) responden bien a las diferentes terapias disponibles, tanto dopaminérgicas como de otra índole (IMAOs, anticolinérgicos o antiglutamatérgicos). Al grupo de medicamentos que sustituyen o aumentan la cantidad de dopamina en el sistema nervioso central, se los conoce como fármacos dopaminérgicos.

Existen varios tipos de fármacos dopaminérgicos. Todos ellos pretenden aumentar los niveles de dopamina, pero actúan de modo diferente. Esto significa que cada fármaco es más eficaz que otro para controlar determinados síntomas, y que también tendrá determinados efectos secundarios.

Los fármacos dopaminérgicos y sus mecanismos de acción se describen con más detalle en esta sección, y la tabla 7 ofrece un resumen de los medicamentos disponibles.

Tabla 7. Fármacos dopaminérgicos disponibles en la actualidad¹

Levodopa

Las marcas comerciales más comunes de levodopa son Madopar® y Sinemet®. Estos comprimidos contienen levodopa junto con otro fármaco (un inhibidor de la Dopa-decarboxilasa periférica) que facilita su acceso al cerebro (p. ej., el Sinemet® contiene levodopa con carbidopa, y el Madopar® contiene levodopa con benserazida). Los comprimidos se presentan en diversos colores y concentraciones para facilitar las diferentes pautas de dosificación. Se encuentran disponibles también como comprimidos de efecto prolongado, o de rápida absorción (“Dispensable”) o en forma de bomba intraduodenal (Duodopa®), que puede ser útil para algunas personas.

Inhibidores de la MAO-B

En la actualidad se comercializan dos inhibidores de la MAO-B, la rasagilina (Azilect®) y la selegilina (Plurimen®).

Agonistas de dopamina

Existen muchos agonistas de la dopamina en el mercado, como ropinirol (ReQuip®), cabergolina (Sogilen®), bromocriptina (Parlodel®), pergolida (Pharken®), pramipexol (Mirapexin®) y Rotigotina (Neupro®). Además, la apomorfina (ApoGo Pen®) se puede administrar mediante inyección de rescate o en forma de bomba de administración subcutánea para obtener un control rápido de los síntomas en las personas con EP avanzada. La apomorfina no está relacionada en modo alguno con el uso médico de la morfina.

Inhibidores de la COMT.

En la actualidad se dispone de dos inhibidores de la COMT, entacapona (Comtan®* y tolcapona (Tasmar®). Los inhibidores de la COMT sólo son eficaces cuando se suministran conjuntamente con levodopa. La entacapona se encuentra disponible como Stalevo, un comprimido que también contiene levodopa y carbidopa (disponible sin entacapona como Sinemet).

2.7.1.1. Tratamiento precoz de la enfermedad

El objetivo del tratamiento médico debe ser asegurar que cada persona reciba el mejor tratamiento en función de sus necesidades individuales.

En las fases iniciales de la enfermedad se administra un solo fármaco o la combinación de varios (p. ej., algunos aparecen en la tabla 7), y el médico establece la dosis más efectiva. Este medicamento suele ser un inhibidor de la MAO-B, un agonista dopaminérgico o levodopa. Es cierto que el uso de la levodopa se puede demorar a fases más avanzadas de la EP. Conforme progresa la enfermedad puede ser necesario cambiar dosis y la medicación, o añadir más fármacos para proporcionar el un mejor control de los síntomas existentes.

2.7.1.2. La administración de la medicación en las distintas fases de la enfermedad

El médico evalúa la sintomatología de la enfermedad, dependiendo del estadio y tomando como referencia la clasificación Hoehn & Yahr y el estado de salud general del paciente. Como se ha dicho, la EP es una enfermedad progresiva y los síntomas varían con el transcurso del tiempo. Puede ser necesaria una combinación de fármacos, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad, ya que algunos medicamentos son más eficaces que otros para controlar determinados síntomas.

Algunos de los fármacos utilizados en la EP pueden causar efectos adversos y en estos casos el médico puede modificar la medicación o prescribir otros fármacos para combatir los efectos secundarios.

La mayoría de las personas con EP reciben levodopa en algún momento de su evolución. Este fármaco es efectivo y suministra al cerebro una cantidad extra de dopamina. Sin embargo, cuando la levodopa se ha utilizado durante varios años, pueden existir períodos del día durante los cuales los efectos del fármaco parecen

desaparecer (**deterioro fin de dosis o “wearing-off”**). Una vez alcanzado este punto, se pueden añadir otros medicamentos para reducir dicho fenómeno.

Puesto que con el tiempo los efectos de la levodopa pueden comenzar a desaparecer, o el fármaco puede causar efectos secundarios, es posible que el médico prefiera retrasar el inicio de este tratamiento el mayor tiempo posible. Por

tanto, quizá inicie el tratamiento con un medicamento distinto, como un inhibidor de la MAO-B o un agonista dopaminérgico, para controlar los síntomas de la enfermedad temprana y retrasar así el uso de la levodopa hasta que sea realmente necesaria (tabla 8).

Tabla 8. Opciones de tratamiento en la EP inicial (adaptación de la Guía NICE) ¹⁷				
Tratamiento inicial	Primera elección	Control de síntomas	Efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros
LD ¹⁸	√	+++	Ó	Ó
AD ¹⁹	√	++	Ó	Ó
IMAO-B	√	+	Ó	Ó
Anticolinérgicos	X	No hay evidencia.	No hay evidencia.	No hay evidencia.
Amantadina	X	No hay evidencia.	No hay evidencia.	No hay evidencia.

¹⁷ National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians; 2006.

¹⁸ Levodopa

¹⁹ Agonista dopaminérgico

2.7.2. Discinesias

Las **discinesias** son movimientos involuntarios, generalmente coreiformes, pero también pueden manifestarse como distonías, mioclonus, tics y otros trastornos del movimiento que generalmente aparecen cuando el paciente está en periodo "on". Una distonía dolorosa también puede aparecer en periodo "off", especialmente por la mañana y suele afectar más al miembro inferior en que existe mayor manifestación clínica.

2.7.3. Fluctuaciones motoras

En el curso de la EP existen épocas en las que el control de los síntomas es favorable y la medicación parece funcionar bien (la fase de "luna de miel" ya citada), lo que se conoce como períodos ON (períodos con respuesta). Sin embargo, en otras fases más avanzadas, el control de los síntomas es deficiente y parece que se pierde la respuesta a la medicación, lo que se conoce como períodos OFF (períodos sin respuesta).

El término "**fluctuaciones motoras**" hace referencia a un estado en el que el paciente con EP alterna períodos ON y OFF (fluctuaciones ON-OFF), de forma que las alteraciones del movimiento (alteraciones motoras) características de la enfermedad mejoran (períodos con respuesta) y empeoran (períodos sin respuesta) sin motivo aparente, lo que también se conoce como oscilaciones al azar.

Este hecho es común en las personas que han estado recibiendo tratamiento con levodopa durante muchos años. Se observa otro cambio en el control de los síntomas durante el momento de máxima asimilación de la levodopa, cuando la persona puede presentar movimientos anormales continuos conocidos como discinesias²⁰. En el momento de la absorción máxima de la levodopa se produce un exceso de movimiento. Las discinesias producidas por levodopa son frecuentes,

²⁰ Movimientos anormales e involuntarios o hipercinesias en algunas enfermedades nerviosas, producidos especialmente por el consumo de fármacos. Las discinesias pueden ser coreiformes (no repetitivas, rápidas, espasmódicas y cuasi intencionadas), atetoides (continuas, lentas, sinuosas, anárquicas) o movimientos rítmicos en determinadas regiones corporales que disminuyen con los movimientos voluntarios de la parte afectada y aumentan con los movimientos voluntarios de la zona intacta.

con una prevalencia estimada del 30% al 80% de los pacientes tratados crónicamente con este fármaco (Barbeau, 1980; Marsden, Parkes & Quinn, 1982).

Varios estudios han puesto de manifiesto que, en aquellos pacientes parkinsonianos en los que se retrasa el inicio de la administración de levodopa, el tiempo de latencia entre el inicio de este tratamiento y la aparición de discinesias es menor que en pacientes que comienzan a recibir levodopa de modo precoz (Rajput, Stern & Laverty, 1984; Bergmann, Mendoza & Yahr, 1986; Cedarbaum, Gandy & McDowell, 1991; Grandas, Galiano & Taberner, 1999).



Figura 1. Fluctuaciones motoras

2.7.3.1. Situación de ausencia de estímulo dopaminérgico (*off*)

La situación de ausencia de medicación dopaminérgica o "deterioro de fin de dosis" es un término de uso común que describe el período de tiempo entre el final del efecto de una dosis de medicación y el comienzo del efecto de la siguiente. Es decir, los efectos beneficiosos de la dosis previa parecen desaparecer antes de que comiencen los de la dosis siguiente (tabla 9).

Tabla 9. Fluctuaciones motoras en la EP	
Síntomas	Características
Deterioro fin de dosis o wearing off	Habitualmente predecible: relacionado con la vida media de la medicación, las comidas, etc. Puede ser impredecible. Gradual o súbito.
Fenómenos on-off	Cambios impredecibles.
Retardo on	Retraso en el efecto de una o varias tomas de medicación.
Ausencia de on	Falta de efecto de una o varias tomas de medicación.
Congelación o Freezing	Puede aparecer en situación off u on.

En el periodo *off*, la actividad bioeléctrica cerebral se sincroniza en dos bandas principales de frecuencia. La primera de éstas se sitúa en el rango 3-12 Hz y contendría las frecuencias del temblor parkinsoniano. La otra banda predominante en esta situación *off* es la de rango beta (13-30 Hz), denominado así por analogía con las frecuencias de los registros electroencefalográficos. Esta actividad oscilatoria sincronizada en el NST y el GPi se ha observado en registros de actividad de neurona aislada (DeLong, 1990; Mink, 1996; Bar-Gad, Morris, G & Bergman, 2003; Grupo de Estudios de los Trastornos del Movimiento, 1999), pero especialmente se ha mostrado como el hallazgo más constante en los registros de la actividad de campo local en toda la red corticobasal, tanto en el núcleo subtalámico (NST) (10-17) como en el Globo pálido (GPi) (Brown et al., 2001; Brown, 2003; Alonso-Frech et al., 2006).

La actividad oscilatoria en la banda beta ha mostrado una relación significativa entre ambos núcleos (Cepeda, Buchwald, & Levine, 1993), así como con áreas corticales motoras (Chevalier & Deniau, 1990; Kita, Tachibana, Nambu, & Chiken, 2005). Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la sincronización de la actividad

oscilatoria en el rango beta es el estado fisiológico del circuito corteza-ganglios basales característico del estado parkinsoniano sin medicación.

Podemos entender que la levodopa cumple la función de suministrar dopamina extra a las células nerviosas de los enfermos de Parkinson. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad, la levodopa tiende a ser menos capaz de compensar la pérdida progresiva de dopamina. Existe también la teoría de que en la EP temprana, la dopamina extra suministrada por cada dosis de levodopa es almacenada y después liberada cuando resulta necesaria. En la EP más avanzada, la dopamina ya no puede ser almacenada sino que se libera de una vez, por lo que después de una dosis comienza a surtir efecto (período *on*), progresa a un funcionamiento excesivo (ON con discinesia), vuelve a funcionar bien otra vez (período *on*) y después desaparece (período *off*), siendo la base fisiopatológica de las *fluctuaciones motoras*.

Los síntomas del periodo *off* varían de una persona a otra y puede no ocurrir después de cada dosis de levodopa. Durante el periodo *off* suele manifestarse un aumento ligero y gradual de los síntomas, con lo que algunas personas notan un aumento del temblor o de la lentitud de movimientos. En contraste, otros tipos de fluctuaciones motoras relacionadas con la EP más avanzada, cursan con cambios más rápidos y a veces impredecibles entre períodos de buen funcionamiento y períodos con mal funcionamiento. La persona puede experimentar una reaparición de los síntomas, entre ellos los motores (el temblor, la rigidez), o los no motores (la ansiedad, la depresión y el dolor).

En conclusión, podemos decir que al principio de la enfermedad los problemas se compensan porque en el sistema nigroestriatal (que es donde principalmente se realiza el trabajo de convertir levodopa en dopamina) hay suficientes neuronas. Con dosis bajas de levodopa se consigue suficiente dopamina para que paciente se mantenga en buenas condiciones motoras durante muchas horas. Conforme avanza el proceso, se van perdiendo las células disponibles, el trabajo de conversión es más lento e irregular, y la eficacia de la terapia disminuye. Por eso, aparecen estos problemas que se agudizan con el paso del tiempo.

2.7.3.2. Situación tras el tratamiento dopaminérgico (*on*)

El tratamiento de la EP con agentes dopaminérgicos, además de suprimir la sincronización en el rango beta, promueve un aumento de la sincronización en bandas de frecuencia mayor, entre 60 y 90 Hz (Cepeda, 1993; Chevalier & Deniau, 1990; Kita, Tachibana, Nambu, & Chiken, 2005; Lévesque & Parent, 2005; Nambu, Tokuno & Takada, 2002) y entre 250 y 350 Hz (Parent, 1990). Esta actividad gamma entre 60 y 90 Hz se atenúa en reposo y se incrementa al realizar un movimiento, paralelamente al comportamiento descrito en la corteza cerebral (Lanciego, 2004), por lo que se le ha atribuido un papel procinético, favorecedor del procesamiento relacionado con el movimiento.

En el estado *on*, cuando se asocia a la presencia de discinesias inducidas por la levodopa, se han descrito alteraciones en los registros de actividad neuronal y se ha constatado una asociación, con una precisa relación espacial y temporal, entre un incremento de la actividad en la banda 3-10 Hz en la red palidosubtalámica y la presencia de discinesias inducidas por la levodopa (Obeso, 2000; Lévesque & Parent, 2005).

En este sentido, al utilizar la estimulación cerebral profunda a una frecuencia de 5 Hz en pacientes con EP intervenidos quirúrgicamente, se ha observado la generación de movimientos involuntarios contralaterales que recuerdan a las discinesias (Middleton & Strick, 1997).

2.7.3.3. Tratamiento del deterioro fin de dosis

El deterioro fin de dosis se alivia al tomar la siguiente dosis de levodopa, aunque muchas veces la mejoría no se manifiesta hasta una hora después del suministro del fármaco. El médico podrá reducir los efectos del deterioro si recomienda:

- Dosis de levodopa inferiores pero más frecuentes.
- Una forma diferente de levodopa que libere el fármaco de modo más gradual.
- Masticar las comprimidos de levodopa o tomarlos con una bebida carbonatada para acelerar el inicio de su efecto.
- No tomar la levodopa con las comidas, ya que los alimentos disminuyen su

absorción.

- Tratar la disfunción gástrica. La levodopa se absorbe después de salir del estómago, y si el tránsito intestinal es lento, la dosis quizá permanezca en el estómago durante varias horas, sin poder actuar.
- Una alternativa consiste en añadir otro fármaco (inhibidor de la MAO-B, agonista de la dopamina, inhibidor de la COMT) para minimizar los síntomas del deterioro.

La adición de un segundo fármaco se conoce como terapia coadyuvante o combinada. El deterioro también se puede retrasar si la EP se trata al principio con inhibidores de la MAO-B y/o agonistas de la dopamina, y la levodopa no se utiliza hasta fases posteriores.

El tratamiento de las fluctuaciones motoras es un proceso complicado, y por tanto, el médico deberá adaptarse a las características de cada paciente.

2.7.4. Opciones para el tratamiento farmacológico

Como sabemos (tabla 7), se dispone de muchos fármacos diferentes para tratar los síntomas de la EP. A fin de facilitar el conocimiento de estas terapias, los puntos siguientes resumen el mecanismo de acción de cada fármaco y detallan las ventajas relativas de cada tipo de terapia, ampliando sus características.

2.7.4.1. Levodopa

Es el precursor de la dopamina y se considera como el fármaco antiparkinsoniano por vía oral más potente (análogo a la apomorfina subcutánea), ejerciendo un notable beneficio sintomático sobre todos los síntomas motores de la enfermedad (bradicinesia, rigidez y temblor) (Grupo de Estudios de los Trastornos del Movimiento, 1999).

La levodopa es un aminoácido aromático que se comporta como un profármaco del neurotransmisor natural dopamina. Se absorbe en el intestino delgado mediante el transportador de aminoácidos grandes neutros. Cuando se administra por vía oral,

rápidamente es descarboxilada y solo una pequeña proporción entra en el sistema nervioso.

Como se ha comentado, se administra en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida) que permite que la cantidad adecuada pase la barrera hematoencefálica y evite los efectos adversos de la conversión de la dopamina a nivel periférico. El paso por la barrera hematoencefálica se hace mediante el transportador de aminoácidos neutros. En el cerebro se convierte en dopamina mediante la dopa decarboxilasa (Schwab, England, Poskanzer & Young 1969).

A) Mecanismo de acción

La levodopa es un fármaco que puede transformarse en dopamina en el cerebro. La levodopa se receta siempre junto con otros fármacos, como los inhibidores de dopa-decarboxilasa (IDD) y los inhibidores de la COMT, que impiden su destrucción, después de llegar al cerebro. La combinación con estos otros fármacos reduce la dosis necesaria de levodopa y previene algunos efectos secundarios desagradables.

B) Beneficios que proporciona

La levodopa es una sustancia muy efectiva para revertir la lentitud de movimientos y la rigidez, así como para reducir el temblor.

Existen diversos ensayos clínicos que comparan la levodopa con diferentes agonistas dopaminérgicos en la EP inicial (Rinne, 1998; Parkinson Study Group, 2000; Rascol, 2000; Lees, 2001; Whone, 2003; Bracco, 2004; Oertel, 2006). En todos ellos la levodopa redujo más, con respecto del agonista correspondiente, las puntuaciones de la UPDRS motora al cabo de los diferentes intervalos de tratamiento. En cambio, las complicaciones motoras fueron más frecuentes y se presentaron antes en los enfermos tratados con levodopa. En tercer lugar, fueron más frecuentes los abandonos en el grupo de pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, y éstos precisaron suplementos con dosis de levodopa.

Algunos autores apoyan el tratamiento precoz de la EP, tal como puede observarse en un estudio observacional prospectivo (Grosset et al., 2007) de calidad de vida (PDQ-39). Los que recibieron tratamiento desde el principio mejoraron sus puntuaciones respecto a la inicial, y aquellos en los que se demoró, presentaron un deterioro. En varios estudios retrospectivos se observó que la demora del tratamiento acortaba la latencia de complicaciones motoras respecto al inicio precoz (Markham & Diamond, 1986; Blin, Bonnet & Agid, 1988; Cedarbaum, Gandy, & McDowell, 1991; Grandas et al., 1999; Ahlskog & Muenter, 2001).

Los preparados retardados (levodopa de liberación prolongada) tienen una eficacia similar a la estándar en la EP inicial o en enfermos avanzados con respuesta estable. Sin embargo, no se ha demostrado en los ensayos clínicos (Goetz et al., 1988; Koller, Hutton & Capilldeo, 1999; Dupont et al., 1996; Block, Liss, Reines, Irr & Nibbelink, 1997) que prevenga a largo plazo el desarrollo de complicaciones motoras, con respecto a la levodopa estándar.

A modo de conclusión se puede sintetizar que:

- La levodopa es eficaz y tardía
- La levodopa es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores de la EP
- Los pacientes de edad avanzada o con grave dificultad para el diagnóstico son los candidatos preferentes a empezar con levodopa, y al resto se les puede proponer otros tratamientos, incluida la levodopa.
- No hay evidencia de que las formulaciones de levodopa de liberación prolongada prevengan la aparición de las complicaciones.

C) Efectos secundarios de la levodopa

La levodopa puede causar efectos secundarios como náuseas, vómitos hipotensión al ponerse de pie, somnolencia, alucinaciones y pesadillas.

Las personas que han recibido levodopa durante varios años pueden comenzar a experimentar cambios en su efectividad (congelación, deterioro de fin de dosis y

fluctuaciones ON-OFF). Además, pueden aparecer discinesias. Algunos efectos secundarios de la levodopa (p. ej. los vómitos) pueden desaparecer con el paso del tiempo, y otros mejoran al disminuir la dosis. Se pueden recetar fármacos para aliviar las náuseas como la domperidona, un agente procinético del tubo digestivo.

2.7.4.2. Inhibidores de la MAO-B

Los inhibidores de la MAO-B pueden utilizarse en monoterapia en fases muy iniciales o como coadyuvante de la levodopa.

En animales de experimentación se ha demostrado un efecto neuroprotector, independientemente de la actividad inhibidora de la MAO-B. Reduce aproximadamente un 20% el tiempo *off* en pacientes fluctuantes.

A) Mecanismo de acción

Los inhibidores de la MAO-B impiden el funcionamiento de la enzima llamada MAO-B en el cerebro, y de este modo aumentan los niveles cerebrales de las monoaminas en general y de la dopamina en particular.

Por lo tanto, en la EP, los inhibidores de la MAO-B (p. ej. rasagilina, selegilina) se pueden administrar para evitar la destrucción de la dopamina, y prolongar así su acción en el cerebro.

B) Beneficios que proporciona

Los inhibidores de la MAO-B son útiles en las etapas muy tempranas de la EP y pueden usarse como primer tratamiento. De esta forma, se podría retrasar la necesidad de levodopa. No obstante, con el paso del tiempo acaba siendo necesaria, y los inhibidores de la MAO-B se pueden añadir al terapéutico farmacológico para reducir la necesidad de una dosis mayor de levodopa. Esta medida va a contribuir a retrasar las fluctuaciones motoras que aparecen durante la administración prolongada de levodopa. Por esa razón se han realizado varios ensayos clínicos con inhibidores de la MAO-B para estudiar la posibilidad de

neuroprotección y frenar, por tanto, la progresión de la EP (Olanow et al., 2008). La rasagilina es otro nuevo inhibidor de la MAO-B que se administra una vez al día y no requiere titulación de dosis²¹, con lo que proporciona una pauta más cómoda que mayoría de los medicamentos para la EP (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2010).

C) Efectos secundarios

Se recomienda una dosis inicial y media de 1 mg/día. Los efectos secundarios que se han encontrado con su administración son cefalea, discinesias en tratamiento coadyuvante con levodopa, síntomas gripales, artralgias, dispepsia, náuseas, hipotensión arterial postural y sueños vividos.

La Rasagilina se tolera bien en general, y sus efectos secundarios más comunes comprenden cefaleas, discinesias, vómitos, estreñimiento, lesiones accidentales e hipotensión al incorporarse, cuándo ésta se administra junto con levodopa.

El otro IMAO B existente en el mercado, la selegilina suele tener una buena tolerancia. Los efectos secundarios más comunes son la sequedad de boca y los trastornos del sueño. Al igual que la rasagilina y debido a la potenciación de la acción de la levodopa, aumenta también algunos de sus efectos secundarios, como discinesias, náuseas, confusión, alucinaciones, hipotensión al incorporarse y vértigo. El aumento de los efectos secundarios relacionados con la levodopa se puede aliviar si se ajusta la dosis de este fármaco. Es posible que los efectos secundarios de la selegilina relacionados con el sistema nervioso central (alucinaciones, confusión y cambios de la presión arterial) se deban a su metabolito anfetamínico, inexistente con la Rasagilina (Matellano & Gutiérrez, 2004).

2.7.4.3. Agonistas dopaminérgicos

A diferencia de la levodopa que precisa de la integridad de la neurona dopaminérgica para ser transformada en y así estimular los receptores y mejorar la conducción, este grupo de fármacos estimulan directamente los receptores

²¹ Aumento gradual del fármaco hasta hallar la dosis más efectiva.

dopaminérgicos. Se utilizan como monoterapia inicial en pacientes menores de 70 años o como tratamiento complementario a la levodopa. El uso de agonistas dopaminérgicos en monoterapia retrasa la aparición de las complicaciones motoras por su vida media más prolongada en el estriado. Los agonistas dopaminérgicos asociados a la levodopa reducen las fluctuaciones motoras y el número diario de horas en *off*.

A) Mecanismo de acción

Los agonistas dopaminérgicos (p. ej. ropinirol, cabergolina, bromocriptina, pergolida, pramipexol) imitan la acción de la dopamina en el cerebro. Existen varios tipos de agonistas de la dopamina con mecanismos de acción diferentes.

B) Beneficios que proporcionan

Los agonistas dopaminérgicos son útiles en las primeras etapas de la EP y se pueden usar como primer tratamiento de elección, retrasando la necesidad de levodopa. Con el paso del tiempo suele acabar siendo necesaria la levodopa, y los agonistas dopaminérgicos se pueden administrar junto con la levodopa. De esta manera, se emplea una dosis más baja de levodopa y se contribuye a retrasar el comienzo de las fluctuaciones motoras, que aparecen durante el tratamiento a largo plazo con levodopa. El tratamiento prolongado con agonistas dopaminérgicos tiende a causar menos discinesias y fluctuaciones ON-OFF que la levodopa.

C) Efectos secundarios

Entre los efectos secundarios dopaminérgicos comunes a todos ellos se han descrito: náuseas/vómitos, estreñimiento, discinesias, hipotensión ortostática, somnolencia y pesadillas, edema periférico, cefalea. Conforme se aumenta la dosis, sobre todo si hay un incipiente deterioro cognitivo o en pacientes seniles, existe mayor riesgo de agitación y psicosis (alucinaciones y delirios). La somnolencia diurna y los ataques de sueño repentinos han sido descritos inicialmente con Pramipexol, pero pueden producirlos cualquiera de ellos, incluida la levodopa. Igualmente se han descrito casos de ludopatía y síndromes de disregulación dopaminérgica, entre los que se incluye la adicción farmacológica.

Los derivados eróticos (Bromocriptina, Lisurida, Pergolida y Cabergolina) pueden, en casos raros, dar lugar a efectos secundarios de tipo ergótico como eritromelalgia, fibrosis pleuropericárdica y retroperitoneal, y pueden potenciar un síndrome de Raynaud²².

Con Pergolida y Cabergolina han aparecido casos de fibrosis valvular (otro efecto ergótico) que pueden llegar a requerir recambio valvular, por lo que deben realizarse controles radiológicos y ecografías cardíacas con su uso a largo plazo. Por este motivo han pasado a ser fármacos de segunda elección.

Cuando aparecen náuseas y también al principio del tratamiento al objeto de mejorar la tolerancia, se recomienda asociar domperidona por vía oral.

Como se ha descrito, algunos de estos efectos secundarios se pueden reducir mediante la introducción gradual del fármaco o con la reducción de la dosis. Debido a su mecanismo de acción, los diferentes agonistas dopaminérgicos pueden a producir efectos secundarios distintos.

2.7.4.4. Inhibidores de la COMT

Los Inhibidores de la metabolización periférica (Entacapona) o central y periférica (Tolcapona) de L-dopa a dependiente de la catecolortometiltransferasa (COMT) permiten aumentar la disponibilidad central de la dopamina.

Están indicados cuando aparecen fluctuaciones motoras (deterioro de fin de dosis), siempre en combinación con levodopa/carbidopa (Sinemet®) o levodopa/benserazida. (Madopar®)

A) Mecanismo de acción

Los inhibidores de la COMT se deben administrar con levodopa. Su mecanismo de acción consiste en impedir que la levodopa sea destruida en la sinapsis y así pueda recaptarse.

²² Es una afección en la cual las temperaturas frías o las emociones fuertes causan espasmos vasculares que bloquean el flujo sanguíneo a los dedos de las manos y de los pies, las orejas y la nariz.

B) Beneficios que proporcionan

Producen un incremento significativo del tiempo *on* y una reducción concomitante del tiempo *off*. Por tanto, cuando las personas con la EP comienzan a experimentar deterioro fin de dosis con cada dosis de Levodopa, un inhibidor de la COMT puede contribuir a la disminución del tiempo OFF y a reducir las fluctuaciones. Para mejorar la respuesta a la Levodopa es posible que deba reducirse su dosis.

C) Efectos secundarios

En general, los inhibidores de la COMT producen pocos efectos secundarios, y suelen estar causados por el aumento de los niveles de dopamina producido por estos fármacos. La Entacapona puede causar discinesias (se aconseja disminuir la levodopa), hipotensión ortostática, náuseas, alucinaciones, aceración de la coloración de la orina, diarreas (8-20%), dolor abdominal, sequedad de boca, estreñimiento (sobre todo al principio del tratamiento). La diarrea suele aparecer a las 4-12 semanas de tratamiento.

Sin embargo, con frecuencia estos efectos secundarios mejoran al disminuir la dosis de Levodopa. También pueden aparecer dispepsia, gastritis y alteración del gusto, coloración rojiza de la orina (más con Entacapona) y en algunos pacientes, principalmente en estadios muy avanzados, aumento del parkinsonismo.

La Tolcapona ha sido relacionada con efectos adversos sobre el hígado (hepatotoxicidad), y por lo tanto es necesario controlar la función hepática mientras se toma este medicamento. Esto ha justificado su uso controlado en Europa.

2.7.4.5. Apomorfina y duodopa

La apomorfina fue el primer agonista dopaminérgico usado en la EP y es el tercer fármaco antiparkinsoniano que se probó de forma eficaz, tras los anticolinérgicos y la levodopa (Schwab, Amador & Lettvin, 1951; Cotzias, Papavasiliou, Fehling, Kaufman & Mena, 1970).

En la actualidad la apomorfina es un tratamiento de elección en la EP avanzada (Kulisevsky et al., 2013). Se caracteriza y diferencia del resto de los agonistas dopaminérgicos (Poewe & Wenning, 2000) por su vida media plasmática que es muy corta y por su metabolismo que es rápido y extensivo. No es un fármaco que pueda utilizarse por vía oral.

La apomorfina puede emplearse por otras vías de administración incluyendo la inyección subcutánea, la intranasal, sublingual y rectal. La vía subcutánea intermitente es la más conocida, aunque muy poco utilizada (Poewe & Wenning, 2000). En inyección subcutánea constituye un paso más en el tratamiento de la EP avanzada y favorece el rescate de la situación OFF de forma rápida y predecible (Ostergaard et al., 1995; Dewey, Hutton, LeWitt & Factor, 2001).

A) Mecanismo de acción

La apomorfina es un agonista con afinidad por los receptores D1 y D2, su metabolismo es hepático fundamentalmente y posee un catabolismo muy rápido, lo que explica su corta vida media plasmática (Kempster, Frankel, Stern & Lees, 1990; Colosimo, Merello, Hughes, Sieradzan & Lees, 1996). La apomorfina muestra una elevada potencia antiparkinsoniana (Cotzias, Papavasiliou, Fehling, Kaufman & Mena, 1970; Colosimo, Merello, Hughes, Sieradzan & Lees, 1996).

En estudios farmacológicos, es el único agonista con una potencia similar a la de la levodopa (Cotzias et al., 1970; Kempster, Frankel, Stern & Lees, 1990; Rossi, Colosimo, Moro, Tonalì & Albanese, 2000). En la actualidad, la apomorfina se usa tanto en inyección subcutánea intermitente como en infusión continua (Van Laar et al., 1993; Garcia Ruiz et al., 2008) para el control de la EP avanzada. Además, se utiliza como test diagnóstico rápido para verificar la respuesta a una estimulación dopaminérgica máxima (Kempster et al., 1990; Colosimo et al., 1996; Rossi et al., 2000) dosis de 2-3 mg hasta establecer la dosis necesaria. En este sentido, la mayoría de los pacientes responden a 4-5 mg (Deleu, Hanssens & Northway, 2004).

Este fármaco solo puede utilizarse como rescate debido a que su vida farmacológica es limitada (inferior a los 90 min) y que requiere establecer de forma individual la dosis mínima eficaz, lo que conlleva tiempo y dedicación.

La apomorfina es un excelente fármaco, en realidad poco usado, tal vez por sus pequeñas complicaciones técnicas y porque requiere más tiempo y destreza por parte del paciente (Kulisevsky et al., 2013).

B) Beneficios

La apomorfina en inyección subcutánea es eficaz para disminuir la duración de episodios *off* en pacientes y para el control de las fluctuaciones motoras con EP avanzada. La apomorfina permite, por tanto, cierta independencia a pacientes con fluctuaciones fuertes.

La apomorfina administrada por vía diferente a la subcutánea (sublingual, intranasal, rectal y, posiblemente, transcutánea) puede ser eficaz a corto plazo, pero no se dispone de información suficiente para recomendar su uso a largo plazo.

C) Efectos secundarios

Con la apomorfina los efectos secundarios habituales que se presentan son especialmente el incremento de discinesias, náuseas y vómitos. Rara vez se manifiesta psicosis tóxica y ocasionalmente, nódulos subcutáneos.

La **Duodopa** es la combinación de levodopa y carbidopa. La Duodopa contiene los dos fármacos en un gel que es introducido directamente en el tracto digestivo (duodeno) a través de un tubo conectado a una bomba portátil. Esta bomba puede ser accionada por la persona con EP o por un cuidador. El tubo se inserta mediante una intervención quirúrgica menor. Este sistema de administración está diseñado para proporcionar un suministro más uniforme del fármaco, sin la influencia del vaciado gástrico (Raudino et al., 2009).

A) Mecanismo de acción

La Duodopa se administra a través de una sonda introducida directamente en el duodeno. La levodopa se absorbe rápida y eficazmente desde el intestino a través de un sistema de transporte de alta capacidad para los aminoácidos. La levodopa administrada como Duodopa tiene la misma biodisponibilidad que la levodopa administrada en comprimidos (81-98 %) (Nutt, Woodward, Hammerstad, Carter & Anderson, 1984).

Con una dosis matutina inicial alta de Duodopa, el nivel terapéutico de levodopa en plasma se alcanza en 10-30 minutos (Rossor, Watkins, Brown, Reid & Dollery, 1980). La levodopa se administra conjuntamente con carbidopa, un inhibidor de la descarboxilasa que aumenta la biodisponibilidad y reduce la eliminación de levodopa. La semivida de eliminación de la levodopa es aproximadamente de 1-2 horas. La levodopa se elimina completamente a través del metabolismo, y los metabolitos formados se excretan principalmente en la orina

B) Beneficios que proporciona

La Duodopa está indicada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

La Duodopa puede reducir el fenómeno de “deterioro de fin de dosis” y las oscilaciones al azar (Puente-Periz, 2010).

C) Efectos adversos

La levodopa y la carbidopa pueden producir mareos y hipotensión ortostática. Algunos pacientes pueden presentar somnolencia y/o episodios de sueño súbito.

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con levodopa/carbidopa son las debidas al efecto neurofarmacológico central de la dopamina. Estas reacciones pueden reducirse al disminuir la dosis de levodopa (Santos-García et al., 2010b).

Las complicaciones registradas incluyen perforación de las estructuras anatómicas adyacentes, en particular durante la colocación del PEG, y el sangrado, infección de la herida (la complicación más frecuente) y peritonitis. Las infecciones locales alrededor del estoma se tratan de forma conservadora con un desinfectante. Rara vez se necesita el tratamiento con antibióticos (Fanjul-Arbós, Valdes, de Toledo-Heras & Rodríguez-García, 2011).

2.7.4.5. Otros fármacos

Existen otro tipo de fármacos que se utilizan en la terapéutica farmacológica de la EP con menor frecuencia que los fármacos que hemos descrito anteriormente. Entre ellos podemos destacar los anticolinérgicos y la Amantadina.

2.7.4.5.1. Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos se empleaban frecuentemente para tratar la EP antes del descubrimiento de la levodopa. Por tanto, puede considerarse que fueron los primeros fármacos utilizados en el tratamiento de la EP. Hoy en día se usan en pocas ocasiones como tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo, ya no se emplean como fármacos de primera elección porque han sido sustituidos por los citados en los apartados anteriores, más eficaces y con menores efectos secundarios.

Actúan mediante inhibición de la acción de la acetilcolina, restaurando de este modo el equilibrio entre dopamina y acetilcolina en el cerebro. Podrían ser de utilidad en los casos en los que el temblor no se ha controlado suficientemente con agonistas, L-dopa o amantadina. Se recomienda evitar administrarlos en pacientes mayores de 65 años debido a las anomalías de la memoria y confusión que pueden provocar y particularmente si existe deterioro cognitivo. Su suspensión, al igual que su inicio, debe ser gradual.

Entre los principales fármacos anticolinérgicos encontramos el Biperideno, el Trihexifenidilo, la Prociclidina y la Benzatropina.

2.7.4.5.2. Amantadina

La Amantadina tiene una acción antiviral y se utilizó inicialmente para tratar la gripe, pero se vio que tenía efectos antiparkinsonianos a través de su influencia en varios neurotransmisores, entre ellos la dopamina, la acetilcolina y el glutamato. Su

mecanismo de acción es múltiple: incrementa la liberación de dopamina, retrasa su reabsorción, es agonista dopaminérgico y antagonista NMDA²³. Se ha utilizado en la EP inicial para retrasar el inicio de la levodopa antes del desarrollo de los actuales agonistas dopaminérgicos e IMAO-B. Este fármaco tiene también una acción anticolinérgica.

Además de ello, la Amantadina se emplea para tratar las discinesias provocadas por la levodopa y esta propiedad constituye hoy día su principal indicación (Rajput, 1997). Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, los edemas, los lívedo reticularis²⁴, la cefalea, el insomnio, la sequedad de boca, el estreñimiento, la alopecia, las alucinaciones, las ideas paranoides y la confusión. Debido a que su eliminación es renal, se debe vigilar la función renal y se recomienda que la retirada sea progresiva y lenta para evitar cuadros de delirio.

2.7.4.5.3. Beta-bloqueantes

El propranolol puede ser útil para reducir el temblor de acción refractario a otros fármacos (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006).

3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

El abordaje terapéutico de las complicaciones motoras ha de realizarse desde tres perspectivas y este apartado pretende ampliar la información adelantada en su inicio:

- Prevención.
- Tratamiento una vez que se han instaurado.
- Reversión de los cambios moleculares responsables.

²³ Ácido N-metil-D-aspártico. Es un derivado aminoácido que actúa como un agonista específico en el receptor NMDA, y mimetiza la acción del neurotransmisor glutamato.

²⁴ Es una alteración de la coloración de la piel que se caracteriza por la aparición de una pigmentación cutánea violácea o moteada, distribuida con un patrón reticular y que en la mayoría de los casos se acentúa con el frío.

3.1. Prevención de las complicaciones motoras

El médico tiene que decir qué tratamiento va a ofrecer a un paciente con EP recién diagnosticado y controlar la aparición de las complicaciones motoras. Los agonistas dopaminérgicos son los fármacos de elección en las fases iniciales y se ha demostrado que reducen el riesgo de sufrir todo tipo de complicaciones motoras en lugar de la levodopa (Rinne et al., 1998; Rascol, 2000; Parkinson Study Group, 2000).

Las discinesias de los enfermos de Parkinson casi nunca son tan graves como para tener una afectación de la calidad de vida. Hasta el 95% de los pacientes afectados refieren no tener ninguna interferencia funcional, social ni psicológica (Marras, Lang, Krahn, Tomlinson & Naglie, 2004). Se ha demostrado que el control del parkinsonismo en la subescala motora de la UPDRS es peor usando agonistas dopaminérgicos que levodopa, aunque no se observa alteración de las actividades de la vida diaria (Rascol et al., 2000) o de la calidad de vida (Parkinson Study Group, 2000).

Los pacientes con EP tratados con agonistas dopaminérgicos tienen mayor frecuencia de complicaciones, habitualmente náuseas, edemas y efectos adversos psiquiátricos. Sin embargo, la tasa de abandonos por efectos adversos no es diferente entre levodopa y agonistas dopaminérgicos.

La elección entre levodopa y agonistas dopaminérgicos en el inicio del tratamiento de la EP va a conllevar obedecer a una serie de criterios (tabla 10):

1. A medio plazo, será absolutamente necesario utilizar ambos fármacos en combinación. El plazo de tiempo puede estimarse en torno a los 2 años desde el inicio del tratamiento.
2. Los agonistas dopaminérgicos han posibilitado un control sintomático suficiente con dosis bajas de levodopa, y la práctica clínica ha permitido observar menos pacientes afectados por discinesias gravísimas a los pocos años de tratamiento.

Lo razonable sería utilizar las dosis más bajas posibles de la formulación de levodopa que ayuden a corregir la fisiología de la sinapsis nigroestriada y utilizar

una triple combinación de fármacos (levodopa-carbidopa-entacapona). La administración de un fármaco u otro va a depender de las necesidades urgentes y que vendrán determinadas por:

1. Necesidad de mejorar, tanto subjetiva como objetiva (intensidad de los síntomas, incapacidad motora [p. ej. inestabilidad, depresión, amenaza laboral, etc.]).
2. Edad, a la que se considera como un factor crítico.

Tabla 10. Ventajas e inconvenientes la levodopa y de los agonistas dopaminérgicos

Levodopa

- Mayor eficacia
- Más barata, rápida y cómoda
- Menor riesgo de alucinaciones y somnolencia
- Se necesita tarde o temprano
- Las discinesias no constituyen un problema grave
- Aumenta las expectativas de vida
- Combinada con cabergolina en dosis bajas o con inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa no aparecen discinesias

Agonistas

- Reducen riesgo de complicaciones motoras
- Pueden ralentizar la progresión de la enfermedad de Parkinson

3.2. Tratamiento sintomático de las complicaciones motoras

Las complicaciones motoras son predecibles al final del efecto de cada dosis de levodopa (*periodo off*), con o sin distonía y discinesias coreicas de beneficio de dosis. La intensidad de los problemas motores no es muy marcada en las fases iniciales de la enfermedad.

El problema surge cuando las complicaciones se hacen impredecibles y de marcada intensidad, con *períodos off* graves con distonía dolorosa y síntomas no motores (acatisia, angustia, disautonomía, etc.) y discinesias bifásicas y coreicas intensas y duraderas. En estos casos, casi ningún fármaco mejora la calidad de

vida de los pacientes y debe recurrirse a otro tipo de estrategias (estimulación dopaminérgica continua y cirugía).

3.2.1. Reducción de las dosis de levodopa y acortamiento del período interdosis

En primer lugar, existe la alternativa de reducir la dosis de levodopa para mejorar las discinesias de pico de dosis. Sin embargo, normalmente se acompaña de alargamiento de los períodos *off*. Es preferible que el enfermo de EP tenga leves discinesias y períodos *off* siempre y cuando no alteren la calidad de vida que no abocar al paciente a una situación caótica.

Muchos de estos problemas se corrigen administrando dosis plenas de Levodopa a intervalos superiores a 4 horas. Su cinética periférica se optimiza mejorando la velocidad del vaciado gástrico evitando las comilonas, la acidez y el uso de anticolinérgicos, y tomándola con el estómago vacío disuelta en una bebida gaseosa y Vitamina C.

La absorción de Levodopa se facilita con dietas de redistribución proteica y evitando el estreñimiento. Un modo de mejorar la cinética de la levodopa es administrarla en solución con vitamina C y tomarla cada hora (Linazasoro & Gorospe, 1994).

3.2.2. Otros tratamientos

La cirugía es una alternativa cada vez más seria frente a los fármacos orales. La técnica usada es la estimulación cerebral profunda con tres dianas posibles: el núcleo ventral intermedio del tálamo (o VIM), el núcleo pálido interno o, sobre todo, el núcleo subtalámico.

Dados los riesgos inherentes a la cirugía, conviene destacar que, a día de hoy, las opciones quirúrgicas deben reservarse para pacientes con síntomas resistentes a los fármacos, con una notable alteración de la calidad de vida y deben excluir

pacientes mayores de 70 años con problemas generales graves (deterioro cognitivo, atrofia cerebral importante o lesiones vasculares múltiples) o personas con síntomas resistentes a la levodopa (inestabilidad, disfagia, disartria, etc.). La cirugía mejora únicamente todos aquellos síntomas y signos que mejoran con la levodopa.

Los efectos adversos neuropsicológicos parecen ser más frecuentes con la estimulación subtalámica, sobre todo los de la fluencia verbal y la apatía.

Es importante destacar que cuanto más joven sea el paciente y menos avanzada esté la EP va a funcionar mejor un procedimiento médico o quirúrgico, simple o complejo.

4. TRASTORNOS COGNITIVOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Las alteraciones cognitivas en la EP varían desde los déficit sutiles y focales, demostrables básicamente mediante tests neuropsicológicos, hasta la demencia global.

Los déficit cognitivos leves incluyen, principalmente, un uso anormal del almacenaje de memoria y un síndrome disejecutivo secundarios a la alteración de los circuitos corticosubcorticales que conectan la corteza prefrontal dorso y ventrolateral con el estriado dorsal (putamen y caudado dorsal) y el área tegmental ventral mesencefálica (Javoy-Agid & Agid, 1980).

En el desarrollo del deterioro cognitivo moderado y grave que lleva a la demencia se encuentran implicadas múltiples regiones tanto corticales como subcorticales, así como diversos sistemas neuroquímicos (Emre, 2003).

4.1. Deterioro cognitivo

En los enfermos de Parkinson el déficit cognitivo se manifiesta de una forma muy sutil (Dubois, & Pillon, 1996). El rendimiento cognitivo alterado se observa en los

tests neuropsicológicos tanto en enfermos no medicados y en estadios precoces de la enfermedad (Janvin, Aarsland, Larsen & Hugdahl, 2002). Se puede observar alteración en diferentes capacidades cognitivas, como la memoria (Helkala, Laulumaa, Soininen & Riekkinen, 1988), el procesamiento visuoespacial (Boller et al., 1984), la atención (Ballard et al., 2002), la formación de conceptos y las funciones ejecutivas (Downes et al., 1989; Owen et al., 1992) (tabla 11).

Tabla 11. Características clínicas del deterioro cognitivo en la EP

- Alteración de la atención mantenida con fluctuaciones
- Síndrome disejecutivo:
 - Formación de conceptos, resolución de problemas
 - Adquisición, mantenimiento y cambio de set (*set-shifting*)
 - Memoria de trabajo
 - Resistencia a la Interferencia
- Alteración de las habilidades visuoespaciales
- Déficit de memoria y alteración en la evocación; con menor frecuencia, déficit de reconocimiento
- Lenguaje:
 - Alteración precoz de las fluencias verbales
 - Déficit de denominación en las fases más avanzadas
 - Gnosias y praxias preservadas

Durante mucho tiempo se han considerado todos estos déficit como manifestaciones directas o indirectas del déficit dopaminérgico, que genera una disfunción de los circuitos fronto-subcorticales.

Ya desde las fases de la enfermedad, el deterioro cognitivo en la EP se explica tanto por un déficit dopaminérgico (Mattay et al., 2002; Lewis, Dove, Robbins, Barker & Owen, 2003) como colinérgico. El déficit colinérgico está relacionado con deterioro cognitivo de la EP desde las primeras fases de la enfermedad y parece tener un papel más relevante que la dopamina en la progresión del deterioro cognitivo leve a la demencia. Un 70% de los enfermos de EP presentan un déficit amnésico de origen subcortical y el 30% restante manifiesta déficit de memoria de características corticales muy similares a la EP, mostrando un menor rendimiento cognitivo en evocación diferida, tareas de reconocimiento y presencia de errores de intrusión (Filoteo et al., 1997; Weintraub, Moberg, Duda, Katz & Stern, 2004).

Las fluencias verbales, de origen frontal, se ven alteradas en las fases iniciales de la EP tanto la fonética como la semántica, y constituyen un factor de riesgo para el desarrollo futuro de demencia (Henry, Crawford & Phillips, 2004). La denominación y el lenguaje de forma más global y se ven sólo afectadas en fases más avanzadas. También las alteraciones visuoespaciales se afectan de manera precoz y siguen una progresión paralela al grado de deterioro cognitivo global (Mosimann et al., 2004).

En la actualidad, no existe consenso acerca del efecto clínico de la levodopa sobre el deterioro cognitivo. Hay diversidad de estudios que muestran resultados diferentes sobre el rendimiento cognitivo frontal y/o las funciones de memoria: mejora (Kulisevsky et al., 1998; Kulisevsky et al., 2000), empeoramiento (Gotham, Brown & Marsden, 1988; Poewe, Berger, Benke & Schelosky, 1991; Kulisevsky et al., 1996). o ninguna afectación (Pillon et al., 1989). El factor diferencial en las muestras utilizadas en los estudios existe parece deberse a su alta heterogeneidad.

Los equipos de Poewe y Gotham encontraron un efecto deletéreo de la levodopa sobre ciertas áreas cognitivas al estudiar muestras de pacientes fluctuantes o en fases avanzadas de la enfermedad, mientras que los estudios con una clara mejoría cognitiva son aquellos que han estudiado muestras con pacientes en fases más precoces (Poewe et al., 1991; Gotham et al., 1988).

Sin embargo, los estudios de Kulisevsky y colaboradores han logrado una correcta homogeneización de las muestras, evaluando el efecto diferencial de la levodopa en pacientes *de novo*, tanto con respuesta estable a la levodopa como con respuesta fluctuante y muestran resultados de: *mejora* tanto de las funciones ejecutivas como la memoria en los pacientes *de novo*, aunque sin llegar a un rendimiento normal (Kulisevsky et al., 1998), *ninguna modificación* en la función cognitiva de los pacientes con una respuesta estable (Kulisevsky et al., 2000) y *empeoramiento* tanto las funciones ejecutivas como la memoria de los pacientes fluctuantes al administrar el fármaco, volviendo a los valores previos a las 4 horas (Kulisevsky et al., 1996).

Además, después de un seguimiento de pacientes *de novo* en tratamiento con levodopa durante 2 años de pacientes *de novo* en tratamiento con pergolida o

levodopa, se observa que los beneficios iniciales observados en los pacientes estables se pierden de manera progresiva a partir de los 12 meses (Kulisevsky et al., 2000).

En resumen, la administración de levodopa produce sólo una mejoría incompleta de la función cognitiva de estos pacientes, ya que sólo mejora algunas de las tareas cognitivas alteradas. Dicha mejora inicial se estabiliza en los primeros años y pasa luego seguir deteriorándose según la enfermedad avanza y aparecen las fluctuaciones motoras.

4.2. Demencia

La demencia va a aparecer en la evolución de la EP de manera casi inevitable después de 10-15 años (Hely, Reid, Adena, Halliday & Morris, 2008). La demencia en la EP se origina por la disfunción neocortical secundaria a los déficit neuroquímicos producidos por la degeneración de diferentes núcleos subcorticales y troncoencefálicos (Burton, McKeith, Burn, Williams & O'Brien, 2004; Nagano-Saito et al., 2005).

La progresión de demencia en la EP está relacionada con la muerte neuronal y la densidad del depósito de cuerpos de Lewy a nivel del sistema límbico-paralímbico²⁵, junto con la degeneración del *precuneus* y otras áreas de asociación temporo-parieto-occipital (Kövari et al., 2003). En la EP avanzada son frecuentes rasgos histopatológicos de la EP (ovillos neurofibrilares y placas seniles) (Jellinger & Attems, 2008). El depósito de cuerpos de Lewy parece ser la causa principal de la demencia asociada a la EP (Halliday, Hely, Reid & Morris, 2008).

Los déficits cognitivos característicos de la demencia asociada a la EP tienen una base cortical (lenguaje, memoria de reconocimiento) y junto al déficit disejecutivo progresivo desde sus fases iniciales se refrendan en estudios neuropsicológicos (Pagonabarraga et al., 2008).

²⁵ Comprende la corteza angulada anterior, la amígdala, el hipocampo, la corteza parahipocámpica y el *sulcus* temporal superior.

El estudio EXPRESS (*Exelon in Parkinson's disease dementia study*), un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, analizó los efectos de la rivastigmina, un inhibidor dual de la colinesterasa (acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa) sobre la cognición, la conducta y la funcionalidad en las actividades de la vida diaria en pacientes con DEP (Emre et al., 2004) demostrando claramente su eficacia y ha constituido la base para su uso tanto en EP como en demencia de cuerpos de Lewy.

Los resultados de este estudio demuestran el efecto positivo de la rivastigmina sobre cognición en EP, la clínica conductual y el estado funcional tras 24 semanas de tratamiento. Las mejorías son aparentemente leves o moderadas, se acompañan de una mejoría significativa en las puntuaciones de la escala de neuropsicológica ADAS-COG, y directamente sobre la calidad de vida de estos pacientes.

5. TRASTORNOS PSICÓTICOS Y DE CONTROL DE IMPULSOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Hace 40 y 50 años se encontraron las primeras asociaciones entre trastornos psicopatológicos y la EP, sintomatología depresiva (Mandell, Markham & Fowler, 1961). Tanto la depresión como las alucinaciones se relacionaron inicialmente con el tratamiento crónico con levodopa, bromocriptina y amantadina (Harper & Knothe, 1973).

En los años 70 se supuso por primera vez que la depresión podría ser una consecuencia de la EP (Asnis, 1977) y a mediados de los años 90 se comenzó a proponer que las alucinaciones eran un fenómeno propio del proceso neurodegenerativo, más que como un simple efecto secundario de la medicación dopaminérgica (Graham Grunewald & Sagar, 1997).

El conocimiento en profundidad de las alteraciones conductuales y emocionales asociadas a la EP empezó a desarrollarse a partir de la década de los 90. En la actualidad, hay un gran interés y focalización sobre la psicopatología en la EP, debido a la alta frecuencia con la que se presentan los trastornos psicopatológicos

y el gran impacto que generan sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

En 1999 se publicó el primer estudio que analizó la frecuencia de un amplio abanico de síntomas conductuales en la EP, al administrar la escala NPI a 140 pacientes con demencia (36%) y sin demencia (64%), de 7 y 17 años de evolución (Aarsland et al., 1999). Los resultados obtenidos mostraban que el 61% de los pacientes de la muestra presentó algún síntoma conductual activo en el momento de la entrevista: en un 40% se observó *sintomatología depresiva*, en un 25% *alucinaciones*, en un 20% *ansiedad*, un 15% apatía o clínica delirante. Entre todos estos síntomas, la depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones fueron los que se manifestaron con mayor grado de gravedad.

Por otro lado, se ha podido observar que los pacientes con una mayor afectación de la función motora y con peor función cognitiva global eran los que presentaban mayor frecuencia y gravedad de la sintomatología psicopatológica. En el año 2006, cuando se evaluó la presencia de los síntomas del NPI en una población seleccionada de 537 pacientes con demencia asociada a la EP (Aarsland et al., 2007). En estos pacientes se encontró que la frecuencia de algún síntoma psicopatológico ascendía hasta el 89%, con una intensidad moderada o grave en un 64% de la muestra.

La depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones siguen siendo los trastornos más comunes y de mayor gravedad en la demencia asociada a la EP. En los datos ofrecidos por el anterior estudio podemos observar hasta un 25% de pacientes con clínica delirante (Aarsland et al., 2007). Mediante análisis factorial se pudo clasificar a los pacientes con demencia asociada a la EP en cinco grupos según sus síntomas: hasta un 20% presentaron puntuaciones altas en apatía junto con puntuaciones bajas en el resto de los síntomas (incluidas la depresión y la ansiedad); un 10% puntuaciones altas en depresión, ansiedad y apatía; un 10% en alucinaciones y delirios; y un 5 % puntuaciones altas en todos los síntomas, con agitación psicomotriz e irritabilidad como clínica predominante. El resto de los pacientes se agruparon en un grupo más heterogéneo, con puntuaciones de intensidad moderada en todos los ítems.

En la última década, se ha definido un nuevo grupo de trastornos psicopatológicos asociados a la EP: los trastornos del control de impulsos. Los pacientes con EP presentan ludopatía con mayor frecuencia que la población general y, en una frecuencia similar, también pueden presentar hipersexualidad, adicción a la levodopa y compras compulsivas y *punding* (tabla 12).

Tabla 12. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson

1. *Trastornos afectivos*

- Depresión
- Apatía
- Ansiedad, irritabilidad

2. *Trastornos psicóticos*

- Alucinaciones: visuales, auditivas, táctiles olfativas
- Delirios: paranoide, celotipia
- Síndromes de falso reconocimiento (Capgras, reduplicación, intermetamorfosis, paramnesia reduplicativa)

3. *Trastornos del control de impulsos:*

- Adicción a la levodopa
- Ludopatía
- *Punding*
- Hipersexualidad
- Compra compulsiva, ingesta compulsiva (*binge eating*)

5.1. Trastornos psicóticos: alucinaciones y delirios

Las alucinaciones visuales son una manifestación clínica asociada a la EP. Las investigaciones iniciales las relacionaron fundamentalmente con el uso de fármacos anticolinérgicos o dopaminérgicos (Moskovitz, Moses, & Klawans, 1978). Sin embargo, si realizamos una pesquisa bibliográfica histórica pormenorizada, podemos encontrar que existen estudios en los que se describen las alucinaciones en pacientes con EP antes de la aparición de los fármacos anticolinérgicos y dopaminérgicos (Fénelon, Goetz & Karenberg, 2006).

Los estudios epidemiológicos más recientes han ofrecido resultados que nos permiten concluir que la presencia de alucinaciones en la EP está mucho más relacionada con peor función cognitiva, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, clínica depresiva, menor agudeza visual y mayor gravedad de la función motora, que con las dosis de agonistas dopaminérgicos o de levodopa

(Fénelon, Mahieux, Huon, & Ziegler, 2000; Holroyd, Currie & Wooten, 2001; Papapetropoulos, Argyriou & Ellul, 2005). La prevalencia de alucinaciones en la EP se sitúa entre un 40-50 % (Fénelon et al., 2000; Holroyd et al., 2001; Papapetropoulos et al., 2005; Williams & Lees, 2005).

Las alucinaciones se inician habitualmente en la segunda mitad de la evolución de la enfermedad y sus características clínicas que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo de alucinaciones son la presencia de deterioro cognitivo precoz, disautonomía y rigidez axial (Williams & Lees, 2005).

Las alucinaciones en la EP son un fenómeno frecuente, crónico, progresivo y discapacitante. En el estudio de Goetz et al. (2001) observamos que las alucinaciones aumentaron del 33% al 63% a los 4 años de seguimiento.

La fenomenología de las alucinaciones en la EP varía desde la fugacidad a la estructuración según su evolución en años. Durante los primeros 5 años de la enfermedad los pacientes tienden a presentar alucinaciones menores, fugaces (1-2 segundos) y se presentan en la periferia del campo visual y cursan con autocrítica preservada. Posteriormente, las alucinaciones visuales se vuelven cada vez más estructuradas. Un 70% de los pacientes con alucinaciones visuales ve personas (con mayor frecuencia anónimas que conocidas), un 30% animales y un 10% partes del cuerpo aisladas u objetos móviles (Mosimann et al., 2006).

Al principio de la aparición de las alucinaciones, los pacientes no suelen informar de las mismas ni a su familia ni al clínico ya que no le generan preocupación y si no se les pregunta de forma explícita pueden pasar desapercibidas. Conforme avanza la estructuración de las mismas el paciente siente más preocupación, comienza a ir perdiendo la autocrítica de la realidad y puede reaccionar con irritación, agitación y hasta agresividad.

El contenido de las mismas suele estar asociado a sintomatología delirante, de contenido predominantemente paranoide o celotípico, lo cual, agrava aún más el cuadro clínico. En fases avanzadas, un 10 % puede presentar alucinaciones auditivas, táctiles o gustativas. El aumento de la gravedad se ha asociado a un incremento de la mortalidad en esta población (Goetz & Stebbins, 1995).

5.2. Trastornos del control de impulsos

Los trastornos del control de impulsos (TCI) son un conjunto de trastornos que tienen en común un patrón de conducta de características adictivas. Entre ellos, encontramos la ludopatía, la adicción a la levodopa, la hipersexualidad, la compra compulsiva, la ingesta compulsiva de alimentos y el *punding*²⁶. Los TCI tienen en común el mismo patrón conductual motivado por una búsqueda incontrolable de placer o satisfacción. Suelen presentarse en pacientes con capacidad cognitiva preservada.

En los TCI existe una alteración del mecanismo de recompensa. Los pacientes buscan de manera incontrolable una recompensa. El mecanismo se caracteriza por una ansiedad anticipatoria y que sólo se mitiga al realizar la conducta. El paciente dedica cada vez más tiempo a planificar y buscar recursos (materiales y familiares) para poder volver a tener contacto con la misma conducta. El paciente tiende a abandonar sus responsabilidades laborales y familiares, y reduce de manera importante sus horas de sueño.

El paciente tiene autoconciencia de las consecuencias de sus actos y tiende a abandonar la conducta adictiva, aunque fracasa de forma repetida en el intento. Sin embargo, los pacientes no son conscientes de la relación causal de estas conductas con la enfermedad y habitualmente tampoco sus familiares. La imposibilidad para controlar sus impulsos tiene como consecuencia directa una ruptura sociofamiliar muy importante y acaba por complicar aún más la situación en la mayoría de los pacientes.

La prevalencia descrita de los TCI asociados a la EP, considerando únicamente la ludopatía, la compra compulsiva y la hipersexualidad, se sitúa entre el 6-9 % (Weintraub et al., 2006; Pontone, Williams, Bassett & Marsh, 2006; Voon et al., 2006), y hasta en el 13 % en aquellos pacientes que están siendo tratados con algún agonista dopaminérgico (Voon et al., 2006).

²⁶ Significa «mente bloqueada», y describe la presencia de actos motores complejos y estereotipados para cada paciente en relación con el efecto psicotropo compartido por las anfetaminas, la cocaína y la medicación dopaminérgica.

La presencia de los TCI se ha relacionado con la ingesta de agonistas dopaminérgicos (Weintraub et al., 2006; Pontone et al., 2006; Voon et al., 2006) y con la presencia de otros trastornos afectivos, como la sintomatología depresiva y la irritabilidad (Pontone et al., 2006).

También se ha observado algunos pacientes empiezan a tomar dosis mayores que las prescritas desde las primeras fases de la EP, cuando aún no han desarrollado fluctuaciones ni discinesias, generalmente debido a quejas somáticas sin relación con los síntomas cardinales de la enfermedad (Romana et al., 2005).

La adicción a la levodopa es más frecuente en varones jóvenes que no presentan deterioro cognitivo, pero sí fluctuaciones motoras y no motoras clínicamente relevantes asociadas con la presencia de discinesias discapacitantes. Se ha observado que los pacientes con adicción a la levodopa presentan una personalidad buscadora de nuevas sensaciones (Molina et al., 2000).

5.2.1. Ludopatía

La ludopatía es otro de los TCI que se presenta con mayor frecuencia en la EP en comparación con la población general (Driver-Dunckley, Samanta & Stacy, 2003; Dodd et al., 2005).

La ludopatía asociada a la EP tiende a ser grave y tiene un gran impacto en las relaciones sociofamiliares y pobre respuesta a las medicaciones dopaminérgicas o al uso de fármacos antidepresivos o neurolépticos (Voon et al., 2006).

Estudios prospectivos recientes muestran que la ludopatía y el resto de TCI se relacionan con todos los agonistas dopaminérgicos (efecto de clase), sin una clara relación con las dosis y con una mayor prevalencia en pacientes en tratamiento combinado con levodopa (Avanzi et al., 2006).

Otros estudios sugieren que puede no ser así (rotigotina lo produce menos frecuentemente que el resto de los AD) (García-Ruiz et al., 2014; Campos et al., 2014).

5.2.2. Punding

Una de las conductas relacionadas con la toxicomanía es el *punding*, la cual, se ha asociado también a la EP. El término *punding* es utilizado por los adictos a las anfetaminas y la cocaína de los países nórdicos. *Punding* significa «mente bloqueada», y describe la presencia de actos motores complejos y estereotipados sin claro beneficio para cada paciente en relación con el efecto psicotropo de estas drogas.

En la EP aparece este efecto asociado al consumo de la medicación dopaminérgica. Desde el año 1994 (Kurlan, 2004) se han descrito varias series de pacientes con EP (Meseguer & García, 2002; Evans et al., 2004). con conductas estereotipadas y repetitivas. El patrón de conducta adictivo en la EP es muy similar al descrito en adictos a la cocaína y las anfetaminas, cuyo efecto placentero se basa en un aumento rápido e importante de los niveles de dopamina en el cerebro.

Las conductas de *punding* descritas en la EP se basan en la presencia de conductas estereotipadas. En concreto, se presenta la manipulación repetitiva y fascinadora de aparatos electrónicos, la acumulación, clasificación y ordenación obsesiva de objetos y la aparición de nuevas aficiones o la intensificación adictiva de aficiones previas. Un estudio retrospectivo detectó que hasta el 14% de los pacientes con EP en tratamiento con dosis equivalentes de levodopa superiores a 800 mg/día presentan *punding* (Nirenberg & Waters, 2006), de nuevo en asociación con pacientes de menor edad, con fluctuaciones motoras, función cognitiva preservada y tratamiento combinado de levodopa con agonistas dopaminérgicos.

5.2.3. La hipersexualidad

La hipersexualidad es un rasgo frecuente en la EP y no siempre resulta fácil detectarlo. Este trastorno es más frecuente en hombres. La hipersexualidad se ha relacionado fundamentalmente con agonistas dopaminérgicos, aunque no de forma exclusiva (Truong, Bhidayasiri & Wolters, 2008; Voon, Potenza & Thomsen, 2007; Merims & Giladi, 2008).

En ocasiones adopta aspectos realmente aberrantes y patológicos y puede interferir seriamente en la vida marital y social (Truong, Bhidayasiri & Wolters, 2008; Voon et al., 2007; Merims & Giladi, 2008).

El tratamiento es complejo y suele consistir en la disminución o retirada de agonistas dopaminérgicos (Truong et al., 2008; Kimber, Thompson & Kiley, 2008).

El problema suele resolverse pero en detrimento de la capacidad motora que empeora. Si la supresión o reducción de agonistas no es posible, o si la respuesta de esta medida es insuficiente, cabe usar clozapina en dosis reducidas. Tanto la quetiapina como el fármaco antihormonal ciproterona pueden ser de ayuda (Truong et al., 2008).

5.2.4. Compra compulsiva

La compra compulsiva es una conducta impulsiva que lleva al paciente a comprar artículos excesivamente caros o innecesarios. Es más frecuente en mujeres y, en general, produce un placer efímero, seguido de un sentimiento de culpa o depresión. Las consecuencias de esta conducta son las deudas y la acumulación de objetos inútiles (Jost & Schimrigk, 1997).

5.2.5. Ingesta compulsiva de alimentos

Los pacientes ingieren cantidades de comida mucho mayores que las que necesitan. Esta conducta impulsiva se caracteriza por una falta de control y de capacidad para parar de comer alimentos. Son frecuentes los atracones (*binge eating*), las visitas nocturnas al frigorífico o la compulsión por los dulces (Soykan, Sarosiek, Shifflett, Wooten & McCallum, 1997).

Los pacientes con EP que no padecen este trastorno tienden a adelgazar por un cúmulo de factores como dificultad para la deglución o para moverse, pérdida del olfato o alteración de la motilidad digestiva.

6. EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema nervioso autónomo (SNA) es una extensa red neuronal que juega un papel importante en el control de la homeostasis y de las funciones viscerales. La mayoría de las funciones reguladas por el SNA son inconscientes. Sin embargo, las emociones y los estímulos somatosensoriales tienen profunda influencia sobre su actividad.

En las dos últimas décadas, la evaluación clínica del SNA se ha convertido en campo de investigación biomédica que posee amplias aplicaciones clínicas. Las pruebas de función autonómica (PFA) se han validado y estandarizado para su realización rutinaria en la práctica clínica. Las PFA son utilizadas por cardiólogos, gastroenterólogos, urólogos, neurólogos, especialistas en dolor y endocrinólogos.

A continuación se describen algunos aspectos generales de la anatomía del SNA, las PFA más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica y su interpretación. La evaluación del SNA cumple tres propósitos:

- Definir si la función autonómica es normal o anormal
- Definir la severidad de la disfunción así como el sitio de la lesión
- Definir si la anormalidad es primaria o secundaria e indicar el pronóstico y el tratamiento.

6.1. Anatomía del Sistema Nervioso Autónomo

El sistema nervioso autónomo o vegetativo (SNA) es la parte del sistema nervioso que se encarga de inervar las estructuras u órganos relacionados con las actividades internas necesarias para el funcionamiento del organismo. Se divide en dos sistemas, el sistema simpático (SNS) y el sistema parasimpático (SNPS), existiendo en ambas partes fibras nerviosas aferentes y eferentes distribuidas a lo largo del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP).

Los impulsos aferentes van desde los receptores viscerales, ya sean quimiorreceptores, barorreceptores u osmorreceptores, hasta el SNC saliendo

después por las vías eferentes hacia los órganos efectores viscerales. Estas vías eferentes están formadas por dos tipos de neuronas, que son las preganglionares y las postganglionares. Los cuerpos neuronales de las primeras están en la columna gris lateral de la médula espinal y en los núcleos motores de los nervios craneales III, VII, IX y X. Sus axones hacen sinapsis con una o varias neuronas postganglionares formando de esta forma los ganglios autónomos. Los ganglios simpáticos están a nivel paravertebral y los parasimpáticos cerca de las vísceras.

El conjunto de fibras aferentes, eferentes y los ganglios forman los plexos nerviosos autónomos en el tórax, abdomen y pelvis. Las ramas de estos plexos inervan las vísceras. En el tórax se encuentran el plexo cardíaco, pulmonar y esofágico. En abdomen el plexo celíaco, mesentérico superior, inferior y aórtico y a nivel pélvico se encuentran los plexos hipogástrico superior e inferior.

El sistema nervioso autónomo mantiene el medio interno estable, ambas partes del sistema, simpático (SNS) y parasimpático (SNPS), se complementan para conseguir dicho equilibrio.

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA están integradas y reguladas por una red neuronal autonómica central (RNAC), que se ha identificado y cartografiado claramente en los años recientes. El núcleo del tracto solitario, localizado en el bulbo raquídeo es el centro de relevo de la información aferente visceral. Las proyecciones ascendentes del NTS transmiten un amplio abanico de información visceral a núcleos superiores, y establecen circuitos de conexión recíproca con regiones de la formación reticular (particularmente núcleos parabraquial, de Kölliker-Fuse y sustancia gris periacueductal), hipotálamo, amígdala, sistema límbico, córtex cerebral insular y somestésico. Estas estructuras constituyen colectivamente la RNAC, donde se elaboran las respuestas integradas de control visceral. Las vías eferentes del sistema nervioso autónomo salen de estos centros y tienen una primera conexión con las neuronas parasimpáticas del tronco del encéfalo (directamente o tras hacer una primera sinapsis con el núcleo del tracto solitario) y después con las neuronas parasimpáticas de la región sacra y con las neuronas simpáticas de la región toracolumbar. De esta forma se establecen los dos circuitos que van a integrar la función autonómica y respuesta de los distintos órganos, que son:

- Reflejos paucisintomáticos (médula y tronco del encéfalo): elabora respuestas rápidas de adaptación de las vísceras.
- Reflejos complejos (tronco del encéfalo y estructuras cerebrales), que elaboran respuestas que afectan a otros sistemas además del autonómico, como el endocrino y afectivo.

El hipotálamo es el órgano más importante de la RNAC porque controla las funciones vitales integrando el sistema neuroendocrino con el SNA. La amígdala permite la integración de las emociones, los estímulos internos y externos y la generación de respuestas efectoras autonómicas. En el mesencéfalo, el núcleo parabraquial y la zona periacudectal son áreas de integración central. La zona periacudectal también juega un papel crucial en la modulación del dolor. Las zonas del tallo cerebral de la médula oblongata que modulan la mayoría de los reflejos cardiorrespiratorios son la médula ventrolateral y el núcleo del tracto solitario.

6.1.1. Neurotransmisión del SNA

Los neurotransmisores clásicos del SNA periférico son la acetilcolina y la noradrenalina. Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan acetilcolina como transmisor. Las posganglionares difieren, las parasimpáticas emplean también acetilcolina, mientras que las simpáticas liberan noradrenalina, excepto en las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos musculares donde producen acetilcolina.

Este panorama clásico de la transmisión autonómica es, sin embargo, una simplificación, ya que actualmente se sabe que muchas de estas neuronas usan, además, otros tipos de moléculas como neurotransmisores o como neuromoduladores. Inicialmente éstas se englobaron bajo la denominación de transmisión no adrenérgica-no colinérgica (NANC), que incluye principalmente transmisores purinérgicos y neuropéptidos. Los más comunes son la colecistoquinina, la sustancia P, la somatostatina, encefalinas, neuroquininas, óxido nítrico, péptido intestinal vasoactivo, el neuropéptido y la serotonina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. A nivel visceral las purinas, las

prostaglandinas y otros péptidos como las dinorfinas participan en la modulación autonómica.

6.2. Evaluación del Sistema Nervioso Autónomo

6.2.1. Pruebas de función autonómica

6.2.1. Generalidades

Debido a que las fibras postganglionares del SNA no son mielinizadas estas no se pueden evaluar de manera directa con técnicas neurofisiológicas convencionales con estudios de conducción y electromiografía. Por la tanto la única forma de evaluar la función autonómica es de manera indirecta cuantificando las respuestas a estímulos externos (Morillo & Guzman, 2006).

La realización de una buena historia clínica y examen físico deben orientar a la sospecha diagnóstica de disautonomía. El examen clínico de los trastornos autonómicos es difícil y limitado. Además, siempre hay que considerar si las manifestaciones son predominantemente debidas a una disfunción simpática, parasimpática o mixta (pandisautonomía); en la tabla 13 se detallan las más frecuentes. Sin embargo, el desarrollo y aplicación de un número creciente de pruebas de función autonómica (PFA), que permiten explorar distintas funciones autonómicas, posibilita una evaluación diagnóstica más sensible y fiable.

Tabla 13. Pruebas de función autonómica	
Pruebas de función cardiovascular	Test de la mesa basculante Ortostatismo activo o Intervalo R-R (Índice 30:15) Respiración profunda Respuesta al estímulo presor Maniobra de valsalva Masaje del seno carotídeo Variabilidad de la frecuencia cardíaca Sensibilidad de barorreceptores Pruebas de evaluación farmacológica Microneurografía Inervación autonómica cardíaca Determinación de niveles de neurotransmisores
Pruebas de función sudomotora	Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART) Test de sudoración termorreguladora Impresión con yoduro-almidón

	Impresión con silicona Evaporimetría Respuesta simpaticocutánea (SSR)
Pruebas autonómicas oculares	Test de Schirmer Respuestas farmacológicas Tiempo de ciclo pupilar Pupilometría
Sistema digestivo	Tránsito intestinal Manometría gastrointestinal
Función sexual	Tumescencia peneana nocturna Pletismografía peneana Prueba de papaverina intracavernosa
Función renal y del tracto urinario	Excreción de sodio y potasio en 24 horas Estudios urodinámicos Urografía intravenosa Ultrasonido Electromiografía del esfínter de la vejiga
Sistema respiratorio	Laringoscopia Estudios de sueño

Existen diferentes perfiles estandarizados de síntomas autonómicos que aumentan el rendimiento diagnóstico de las pruebas, entre los más utilizados y validados se encuentra el perfil de síntomas autonómicos y la escala compuesta de síntomas autonómicos de la clínica Mayo. El objetivo específico de las PFA clínicas es diagnosticar la falla autonómica y definir la severidad y distribución de ésta, localizando el sitio probable de la lesión. Las indicaciones para la realización de las PFA se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Indicaciones para la realización de pruebas de función autonómica

1. Cuando se sospecha fallo autonómico generalizado:
 - Neuropatía autonómica
 - Atrofia multisistémica
 - Fallo autonómico puro
2. Para diagnosticar neuropatías autonómicas limitadas (Ej.: colinérgica, adrenérgica, regional o distal)
3. Cuando se sospecha neuropatía de fibras pequeñas
4. Para diagnosticar síndromes de intolerancia ortostática (Ej: taquicardia postural ortostática, taquicardia sinusal inapropiada, fallo autonómica puro, etc.)
5. Para diagnosticar síncope neurocardiogénico
6. Para monitorizar el curso clínico de una neuropatía
7. Para evaluar respuesta a terapia
8. Para evaluar el compromiso autonómico en neuropatías periféricas
9. Para detectar compromiso autonómico en el síndrome de dolor regional complejo
10. En estudios clínicos de intervención

Las PFA que se utilizan frecuentemente en la práctica clínica están recogidas en la tabla 15, a continuación se describen algunas.

Tabla 15. Manifestaciones clínicas más frecuentes de las disfunciones autonómicas	
Manifestaciones cardiovasculares	Taquicardia de reposo Hipotensión ortostática Hipertensión arterial Arritmias
Manifestaciones digestivas	Disfagia, regurgitación Gastroparesia, vómitos Estreñimiento Episodios de diarrea
Manifestaciones sudomotoras	Hipohidrosis, anhidrosis Hiperhidrosis Sudoración gustativa
Manifestaciones oculares	Anisocoria Nictalopia Visión cercana borrosa
Manifestaciones genitourinarias	Disfunción vesical Retención urinaria Incontinencia Impotencia

6.2.2. Preparación del paciente

Para realizar las PFA se requiere que los pacientes tengan un ayuno mínimo de cuatro horas. De la misma manera se recomienda evitar el consumo de bebidas alcohólicas, xantinas o nicotina 24 horas antes de los procedimientos. También es aconsejable suspender algunos medicamentos que actúen sobre la función autonómica para garantizar la confiabilidad de los resultados y/o evitar enmascaramientos diagnósticos. Los medicamentos que pueden interferir en la respuesta del SNA se resumen en la tabla 16. El paciente no debe presentar ninguna enfermedad aguda durante las 48 horas previas y se debe evitar el ejercicio físico exagerado 24 horas antes de las PFA.

Tabla 16. Medicamentos que pueden afectar las pruebas de función autonómica

- Anticolinérgicos
Incluidos antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos (clorpormazina), antinauseosos antihistamínicos (dimenhidranato), relajantes musculares y medicamentos para resfriado común
- Simpaticomiméticos
Alfa y beta agonistas periféricos y centrales
- Analgésicos (Barbitúricos, opiodes y AINES)
- Inhibidores de receptación de serotonina tipo mixto (velafaxina y trazadona)
- Calcioantagonistas
- Capsaicina

6.2.3. Pruebas de función cardiovascular

Las pruebas que evalúan la función autonómica cardiovascular están basadas en la medición de las repuestas a estímulos específicos de los arcos reflejos que se originan en los mecanorreceptores pulmonares de estiramiento y los mecanorreceptores de presión localizados en las aurículas y los grandes vasos (aorta y carótidas). A continuación se describen las PFA cardiovascular más frecuentemente utilizadas en la práctica clínica.

6.2.3.1. Test de la mesa basculante (TMB)

Se realiza con dos propósitos, definir el tipo de respuestas cardiovasculares durante el estrés ortostático e identificar la presencia de reflejos neuralmente mediados que llevan a síncope recurrente tales como el síncope neurocardiogénico y los síndromes de taquicardia postural ortostática. El TMB usualmente se realiza en el laboratorio de fisiología autonómica utilizando una mesa motorizada y llevando a los pacientes a una inclinación de 60° a 80° (Figura 1). La respuesta normal al estrés ortostático se caracteriza por una disminución de la presión arterial con recuperación después del primer minuto de la prueba y mantenimiento de las variables hemodinámicas a largo plazo.

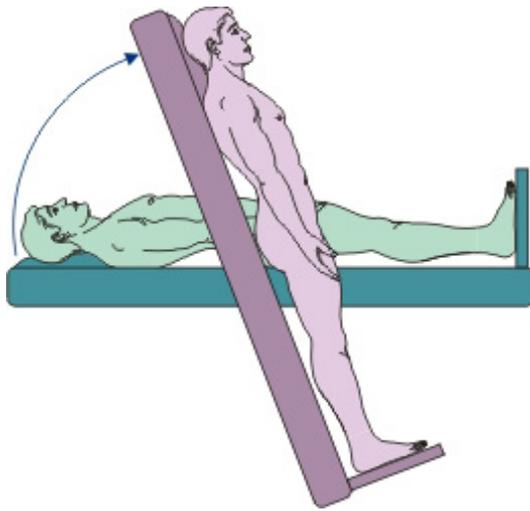


Figura 2. Test de la mesa basculante

Se le inserta un catéter intravenoso en un brazo y un brazaletes para medir la presión arterial en el otro, se monitoriza el ritmo cardiaco con un aparato electrocardiógrafo para obtener electrocardiogramas en todo momento de la prueba y así conocer la respuesta cardiaca en tiempo real. Al iniciar, el paciente estará recostado boca arriba sobre la mesa en posición horizontal. Después se inclinará la mesa hasta que la cabeza del paciente quede en posición vertical, entre 60 y 80 grados y permanece así durante 20 o 30 minutos con monitoreo del ritmo cardiaco y la presión arterial antes de regresarlo a la posición horizontal. En este periodo inicial no se utiliza ningún tipo de fármaco (Fase I). En esta fase el paciente deberá informar si presenta los mismos síntomas previos a un desmayo habitual, si al finalizar esta etapa no se presentaron síntomas clínicos ni alteraciones de la presión arterial o la frecuencia cardíaca, el paciente se vuelve a la posición supina y se inicia una segunda etapa en la cual se utiliza una provocación farmacológica (Fase II). Usualmente nitroglicerina (dosis ajustada de 400 µg.) vía sublingual o isoproterenol en infusión de 1-3 µg. min vía endovenosa hasta alcanzar un incremento de la frecuencia cardíaca mayor al 20%. Asociados de nuevo al mismo grado de inclinación de la primera fase.

La principal indicación es la confirmación del diagnóstico de síncope reflejo en pacientes en los que se sospecha pero que por la evaluación clínica no ha podido ser confirmado ya sea por ausencia de factor precipitante o de sintomatología típica.

A modo de resumen podemos establecer las siguientes indicaciones:

Definidas:

- Síncope recurrente de causa incierta o síncope aislado de alto riesgo (determinadas profesiones, gran carga emocional, traumatismos craneoencefálicos frecuentes...) en ausencia de cardiopatía orgánica conocida o, de existir, no justifica plenamente los episodios.
- Síncope de causa conocida (p.ej. bloqueo auriculoventricular) pero que la existencia de susceptibilidad a un síncope reflejo asociado puede modificar el plan de actuación terapéutica.

Posibles:

- Diagnóstico diferencial entre síncope, síncope convulsivo y epilepsia.
- Evaluación del mareo o síntomas presincopales recurrentes.
- Evaluación del síncope recurrente en el contexto de fallo autonómico o neuropatías.
- Evaluación de caídas recurrentes de mecanismo incierto en el anciano.
- Evaluación de episodios frecuentes de pérdida transitoria de conocimiento y sospecha de patología psiquiátrica.

- Evaluación del síncope relacionado con el ejercicio cuando no puede ser reproducido mediante test de tolerancia al ejercicio.

Contraindicaciones:

- Obstrucción severa a la salida del volumen sistólico (estenosis aórticas).
- Estenosis mitral severa.
- Estenosis carotídeas críticas.
- Cardiopatía isquémica e hipertensión mal controlada contraindican el uso de isoproterenol.

Respuestas anormales del TMB:

- Respuesta vasovagal: es la que se pretende provocar. Puede producir una respuesta cardioinhibitoria (descensos importantes de la frecuencia cardíaca por debajo de 40-50 lpm o pausas de asistolia superiores a los 3 segundos con

hipotensiones moderadas), vasodepresora (hipotensiones intensas con provocación del síncope con frecuencias cardíacas bajas) o mixta.

- Respuesta disautonómica: caída gradual de la presión sin grandes cambios de la frecuencia cardíaca. Generalmente se produce en los síndromes por fallo autonómico.

- Respuesta de taquicardia postural ortostática: aumento de la frecuencia cardíaca en más de 30 lpm (o frecuencia en torno a los 120 lpm durante los 10 primeros minutos del estudio) para mantener una tensión arterial baja normal.

- Respuesta cerebral: se produce síncope sin cambios en la tensión arterial atribuido a una vasoconstricción cerebral (determinada mediante doppler transcraneal) o a una hipoxia cerebral (determinada mediante electroencefalograma).

- Respuesta psicógena: síncope sin alteraciones en la tensión arterial, doppler ni electroencefalograma.

6.2.3.2. Ortostatismo activo o intervalo R-R (índice 30:15)

Al adoptar la bipedestación, el volumen sanguíneo se concentra en los miembros inferiores causando una disminución del gasto cardíaco, que lleva al aumento del tráfico simpático y a la retirada de la eferencia cardiovagal debido a la activación del barorreflejo. Esto se refleja en un aumento inmediato de la frecuencia cardíaca (FC) a los tres segundos del cambio de posición con un incremento posterior a los 12 segundos y una disminución de la FC de manera refleja a los 20 segundos de adaptación ortostática. La prueba se realiza bajo monitoreo continuo de electrocardiograma (ECG) y en condiciones de reposo se le pide al paciente que se asuma la bipedestación de manera rápida. La respuesta de esta prueba cardiovagal se evalúa mediante el cálculo del índice 30:15 que corresponde a la relación entre el intervalo RR más largo (latido 30) y el intervalo RR más corto (latido 15) después de asumir la bipedestación. Una respuesta disminuida en el

índice 30:15 (<1) indica una alteración parasimpática en la modulación barorrefleja.

6.2.3.3. Respiración profunda

La frecuencia respiratoria tiene una influencia profunda en la variación del intervalo RR y es modulada casi en su totalidad por el tono vagal. Para la realización de la prueba se le pide al paciente que respire con una frecuencia controlada de seis ciclos por minuto. El registro continuo de la frecuencia cardíaca (FC) permite calcular la diferencia entre la FC máxima y la FC mínima de cada ciclo respiratorio relacionadas con la inspiración y expiración respectivamente. Se promedian los resultados en los seis ciclos respiratorios y se obtiene el índice de diferencia inspiración-expiración (DIE) en latidos por minuto cuyo valor normal debe estar por encima de 15. Esta prueba evalúa el reflejo parasimpático mediado por activación e inhibición mecánica de la caja torácica sobre el nervio vago. Se pueden encontrar resultados anormales en diferentes disautonomías como la diabética y en pacientes con enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio. Una DIE <15 indica que hay compromiso de la modulación vagal tónica. Para la interpretación de esta prueba es importante tener en cuenta variables como edad, sexo, volúmenes respiratorios y obesidad entre otras. Se recomienda estandarizar la prueba en cada laboratorio de acuerdo a los protocolos y población local.

6.2.3.4. Respuesta al estímulo presor

Al estimular las vías aferentes simpáticas se produce un aumento de la presión arterial. El ejercicio isométrico y la estimulación cutánea al frío producen activación de receptores periféricos con el subsiguiente incremento de la presión arterial reflejando la integridad simpática vascular.

La prueba presora de ejercicio isométrico se realiza bajo monitoreo continuo de presión arterial y frecuencia cardíaca. Utilizando un dinamómetro de mano (Handgrip) se le pide al sujeto que comprima el dispositivo con el máximo de fuerza posible durante 2-3 minutos midiéndose los parámetros cardiovasculares

durante el estímulo y durante la recuperación posterior inmediata. La diferencia entre la presión arterial diastólica antes de liberación de la fuerza y la presión arterial diastólica basal se utiliza como índice de medición de esta prueba. Una diferencia menor de 10 mmHg se considera anormal y representa una alteración en la rama eferente simpática.

De manera similar la prueba presora de respuesta cutánea al frío permite evaluar la respuesta eferente simpática mediante la activación de receptores periféricos de dolor con integración central. Bajo monitoreo no invasivo de presión arterial se le pide al paciente que introduzca la mano en una cubeta con hielo, usualmente a una temperatura menor de 4°C grados centígrados, durante dos minutos. Se mide la presión arterial en reposo y al final de la estimulación con frío. El cálculo de la diferencia de presión arterial sistólica es la medida más fiable para determinar la respuesta de la prueba. Una respuesta disminuida indica alteración en las ramas eferentes simpáticas. Por el contrario respuestas exageradas pueden corresponder a alteraciones en el componente aferente del barorreflejo.

6.3.2.5. Maniobra de Valsalva

La maniobra de Valsalva evalúa la integridad de los arcos reflejos arteriales y cardiopulmonares pudiendo identificar alteraciones simpáticas como parasimpáticos. La presión abdominal e intratorácica media se incrementa de manera voluntaria, el paciente debe exhalar forzosamente en un manómetro de mercurio manteniendo la presión en 40 mmHg por 15 segundos. La respuesta al estímulo se produce en cuatro fases: 1) Aumento de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca inmediatamente después de iniciar la exhalación por aumento de la presión intratorácica y estímulo vagal mecánico, 2) caída y recuperación parcial de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca por activación del barorreflejo 3) después de la liberación se produce una disminución súbita en la presión arterial como consecuencia a la caída de la presión intratorácica y un aumento de la frecuencia cardíaca reflejo por retirada de la eferencia parasimpática, 4) finalmente se produce recuperación de la presión

arterial por activación del barorreflejo simpático y caída de la frecuencia cardíaca a valores normales por aumento en la actividad vagal eferente. La respuesta a la prueba se cuantifica por medio del índice de Valsalva que corresponde a la frecuencia cardíaca máxima generada por la maniobra dividida por la frecuencia cardíaca mínima después de 30 segundos del pico máximo. Valores menores de 1.2 se consideran anormales y representan una alteración en las vías aferentes y eferentes vagales. De otro lado, el análisis de la recuperación de la presión arterial sistólica durante el incremento de la presión intratorácica permite evaluar el reflejo vasoconstrictor simpático. Cuando la presión arterial disminuye o no aumenta se considera una falla simpática vasoconstrictora periférica. El análisis de la relación entre la presión arterial sistólica latido a latido y la frecuencia cardíaca provee además información importante para evaluar el barorreflejo cardiovagal durante el estímulo.

6.2.3.6. Masaje del seno carotideo

Esta prueba se realiza en pacientes mayores de 50 años con historia clínica de síncope que permanece inexplicado. Ocasionalmente se asocia a cambios bruscos de posición del cuello o presión directa dada por collares, corbatas o cuellos de camisa. Bajo monitoreo no invasivo de presión arterial y ECG se presiona delicadamente el seno carotideo de cada lado contra la apófisis transversa de las vértebras cervicales superiores y se correlacionan los cambios en las variables hemodinámicas con la sintomatología que manifiesta el paciente. En sujetos susceptibles con hipersensibilidad se produce una respuesta vagal exagerada dando lugar a hipotensión o bradicardia-asistolia que puede llevar a pérdida súbita de la conciencia. En 40% de los casos de síncope inexplicado el masaje de seno carotideo induce síncope en bipedestación y se recomienda de rutina realizar el masaje en esta posición mediante una mesa basculante si el masaje en la posición supina es negativo. Esta prueba está contraindicada en pacientes con alteraciones del pulso carotideo sugestivas de obstrucción o con soplo en alguna de las dos carótidas o con antecedentes de accidente cerebrovascular.

6.2.3.7. Variabilidad de la frecuencia cardíaca

El SNA controla las respuestas rápidas de la frecuencia cardíaca a estímulos internos y externos, el análisis matemático de estas variaciones permite obtener una imagen del control autonómico cardíaco en grabaciones de ECG Holter de 24 horas y grabaciones cortas de cinco minutos. El incremento en la eferencia vagal se caracteriza por una reducción en la frecuencia cardíaca y un aumento en la variabilidad de ésta. Por el contrario, el aumento de la frecuencia cardíaca mediado por incremento en la actividad simpática produce una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Se han diseñado numerosos modelos matemáticos para el análisis de la VFC. En la actualidad se utilizan dos modelos estandarizados por las sociedades americana y europea de cardiología que utilizan en dominio de tiempo y el dominio de frecuencia como base de análisis. Para el análisis el dominio de tiempo se utiliza el RMSSD que es la raíz cuadrada de la media de los cuadrados de las diferencias entre intervalos RR sucesivos. El análisis en dominio de frecuencia se realiza análisis de poder espectral total mediante la transformada de Fourier (RRI-TPS) discriminando las bandas de baja y alta frecuencia en unidades normalizadas que representan tanto la actividad simpática (RRI-LF) como parasimpática (RRI-HF) modulada por el barorreflejo. Además se puede calcular el balance simpatovagal (RRI- LF/HF).

Las mediciones de la VFC son una herramienta útil para evaluar la función autonómica cardíaca en diferentes patologías. Al mismo tiempo se utiliza como factor pronóstico para evaluar mortalidad y comorbilidad de entidades como el infarto agudo de miocardio, la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca entre otras.

6.2.3.8. Sensibilidad de barorreceptores

La disminución de la presión arterial produce la activación de los barorreceptores localizados en el arco aórtico y en el seno carotídeo resultando en el aumento de la actividad simpática y la disminución de la eferencia parasimpática cardiovagal. El método más fiable que se utiliza en la actualidad para evaluar este reflejo es la

infusión de fenilefrina y nitroprusiato de sodio, sustancias vasoactivas que aumentan y disminuyen la presión arterial respectivamente. Bajo condiciones de monitoreo no invasivo latido a latido de la presión arterial y la frecuencia cardíaca se administra un bolo endovenoso de fenilefrina 150 µg, seguido por un bolo de nitroprusiato de sodio (100µg) después de 60 segundos. Posteriormente se calcula la ganancia barorrefleja correlacionando el cambio de la presión arterial sistólica y el cambio del intervalo RR subsiguiente. Los valores normales se estandarizan de acuerdo a la edad y género del paciente. Una disminución en la sensibilidad barorrefleja indica una alteración del arco barorreflejo. Estudios complementarios de función autonómica permiten identificar el nivel de la lesión y el grado de compromiso de ésta. La sensibilidad barorrefleja es una herramienta útil no solo en investigación experimental sino también en la clínica como factor pronóstico de mortalidad en pacientes que ha sufrido un infarto agudo de miocardio.

6.2.4. Pruebas de evaluación farmacológica

Mediante la administración de drogas agonistas y antagonistas se puede evaluar la integridad de las vías autonómicas y la sensibilidad de receptores en diferentes órganos diana. Las curvas de dosis respuesta así como los bloqueos autonómicos son las pruebas más frecuentes utilizadas.

La prueba cronotrópica de sensibilidad beta-adrenérgica es ampliamente utilizada para evaluar la sensibilidad de los receptores beta cardíacos al estímulo de un agonista específico. Después de medir la frecuencia cardíaca basal se administran dosis incrementales en bolo de Isoproterenol (0.25, 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 µg respectivamente) de manera sucesiva en intervalos de dos minutos hasta que se evidencie un aumento de la frecuencia de cardíaca de más de 20 latidos por minuto. Es indispensable que la frecuencia cardíaca retorne a su estado basal antes de proseguir con la siguiente infusión. La prueba se considera positiva si se produce un incremento mayor de 20 latidos por minuto con una dosis menor de 0.5 µg.

El bloqueo completo autonómico cardíaco del nodo sinusal permite evaluar la frecuencia cardíaca intrínseca (FCI) del individuo. Mediante la administración de atropina (0.04 mg/Kg) durante dos minutos y seguidamente propranolol (0.2 mg/kg) durante tres minutos se produce un bloqueo de la modulación parasimpática y simpática del nodo sinusal. Se registra la frecuencia cardíaca después de un minuto de bloqueo completo y se compara con la frecuencia cardíaca intrínseca esperada. La respuesta depende de la edad y se considera anormal si la respuesta observada está por encima o por debajo de dos desviaciones estándar del valor esperado. Una FCI elevada indica un aumento del automatismo del nodo sinusal que no está relacionada con una disautonomía, si por el contrario la respuesta está deprimida, indica la presencia de disfunción del nodo sinusal.

Para la evaluación de la actividad simpática vascular se puede utilizar la prueba de sensibilidad vascular a fenilefrina y el bloqueo simpático periférico con fentolamina. Para la realización de las pruebas se requiere de un bloqueo autonómico cardíaco previo con atropina y propranolol. La infusión endovenosa de fenilefrina permite evaluar la sensibilidad vascular de los receptores alfa periféricos. Para tal fin se administra fenilefrina durante cinco minutos a una tasa de infusión de 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y se calcula el índice de sensibilidad vascular alfa-1, que representa la diferencia entre la presión arterial sistólica después de 30 segundos de terminada la infusión de fenilefrina menos la presión arterial sistólica basal dividido todo por la tasa de infusión (0.4). Valores por debajo de 107 mmHg/ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ se consideran anormales indicando disminución de la sensibilidad de los receptores alfa. Posteriormente se procede a realizar el bloqueo completo alfa-1 periférico. Para tal fin después de tres minutos se administra fentolamina a una dosis de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ durante 30 segundos. Se determina la presión arterial sistólica mínima y se calcula la diferencia entre esta y la presión sistólica basal obteniéndose el índice de actividad intrínseca alfa adrenérgica. Valores menores de 21 mmHg indican una respuesta disminuida de la actividad simpática vascular periférica.

6.2.4.1. Microneurografía

La actividad simpática neuronal de axones no mielinizados puede registrarse y grabarse en vivo en humanos utilizando la técnica de microneurografía mediante la inserción percutánea de microelectrodos de tungsteno en un nervio periférico accesible. Las espigas de actividad son integradas, analizadas y grabadas mediante un amplificador y analizador de tráfico simpático. Esta prueba se utiliza para determinar la integridad del arco barorreflejo simpático y provee información fisiopatológica relacionada con la integridad de este sistema ante diferentes estímulos.

6.2.4.2. Inervación autonómica cardíaca

La inervación autonómica cardíaca postganglionar puede ser cuantificada utilizando isótopos radioactivos y tomografía de emisión de positrones computarizada (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT). La captación de yodo 123 meta-iodobenzilguanida es un análogo de la norepinefrina y se cuantifica utilizando las técnicas antes mencionadas obteniéndose una imagen de la innervación postganglionar simpática del corazón. Esta prueba se puede utilizar, entre otras cosas, para diferenciar enfermedad de Parkinson (con reducción en la captación) y parkinsonismos atípicos (con captación normal). La captación también está reducida en la neuropatía autonómica diabética sin embargo algunos estudios con PET han mostrado regiones de hipercaptación o islas adrenérgicas que pueden ser las causantes de arritmias malignas en esta entidad.

6.2.4.3. Determinación de niveles de neurotransmisores

La noradrenalina es el principal neurotransmisor en las terminaciones de los nervios simpáticos. La evaluación de las respuestas neurohumorales ante el estrés ortostático es de gran utilidad para determinar el nivel de la lesión y

caracterizar el tipo de patología que conlleva a la disfunción autonómica. Estímulos como la prueba de mesa basculante producen activación simpática refleja que llevan a un incremento en los niveles de noradrenalina plasmática. Es así como en pacientes que presentan fallo autonómico simpático puro no se produce elevación de los niveles plasmáticos de noradrenalina al estímulo ortostático, ya que estos pacientes tienen alteraciones en las terminaciones distales. También, se pueden encontrar niveles reducidos de noradrenalina en sujetos con deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa necesaria para la producción del neurotransmisor. Por el contrario, sujetos con diagnóstico de atrofia multisistémica presentan valores dentro de rango normal debido a que las alteraciones son de origen central.

6.3. Pruebas de función sudomotora

6.3.1. Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor

El test del reflejo axónico sudomotor (QSART) es un test cuantitativo que evalúa la función sudomotora a nivel postganglionar (fibras simpáticas y glándulas sudoríparas) mediante la estimulación del reflejo axónico sudomotor en un área localizada de la piel.

Se basa en la estimulación con acetilcolina (instilada mediante inyección intradérmica o iontoforesis) de las glándulas sudoríparas a través de sus receptores muscarínicos M3 (respuesta directa). Sin embargo, la acetilcolina también se une a receptores nicotínicos de las fibras simpáticas amielínicas postganglionares tipo C, propagándose el estímulo en sentido antidrómico de la fibra hasta que llega a un punto de ramificación, desde donde el impulso continúa ortodrómicamente alcanzando y estimulando otro grupo de glándulas ecrinas (respuesta indirecta o reflejo axónico sudomotor) sobre un área de 5-7cm. La acetilcolinesterasa del tejido subcutáneo termina por transformar la acetilcolina en colina y acetato cesando la respuesta sudomotora

En la técnica se utiliza una pequeña cámara o cápsula con varias celdas multicéntricas: una externa que aplica la acetilcolina al 10% mediante iontoforesis y otra interna recoge la secreción de sudor, el cual es evaporado por una corriente

de nitrógeno y la humedad analizada por una unidad sensora (evaporímetro o sudorímetro). Generalmente se explora cara medial del antebrazo, cara lateral y proximal de la pierna, cara medial y distal de la pierna y zona proximal del pie. La iontoforesis se consigue aplicando un estímulo de 2 mA durante 5 minutos y la sudoración se determina en situación basal, durante el estímulo minuto a minuto y a los 5-10 minutos tras la iontoforesis. Existe una nueva y prometedora técnica en desarrollo (QDIRT o test cuantitativo directo e indirecto del reflejo axónico sudomotor) en la que, tras la iontoforesis se aplican impresiones de silicona que permite cuantificar el tamaño, número y distribución de las gotas de sudor mediante técnicas digitales. Los resultados se expresan en una curva (eje de abscisas: tiempo, eje de ordenadas: volumen de sudoración generalmente en nanolitros/minuto). Los parámetros a analizar son el área bajo curva, la máxima producción de sudor (volumen de secreción) y el tiempo de latencia de secreción. Generalmente la latencia es de 1-2 minutos, se alcanza rápidamente un pico de sudoración que posteriormente desciende lentamente durante 5 ó 10 minutos. La respuesta puede estar ausente o disminuida (neuropatías de fibra fina), mantenida (dolor regional complejo, algunas neuropatías dolorosas), presentar una latencia aumentada o un descenso muy lento (neuropatías dolorosas, hiperhidrosis esencial). En las lesiones preganglionares o centrales (lesiones medulares, parkinsonismos) la respuesta debe de ser normal

Las **desventajas** de esta técnica son que no permite realizar una valoración topográfica de los trastornos sudomotores, solo evaluar pequeñas áreas cutáneas por lo que no cuantifica el estado general de la función sudomotora postganglionar. Existe cierto grado de tolerancia altamente variable y existe cierta asimetría entre ambas partes del cuerpo. Requiere de un aparataje complejo.

Las **ventajas**: Es sensible y altamente reproducible en pacientes control y con neuropatía y es altamente reproducible en el mismo individuo.

La aplicación clínica más habitual ha sido en el estudio de las neuropatías dolorosas y diabéticas así como el síndrome de dolor regional complejo.

6.3.2. Test de sudoración termorreguladora

Prueba cualitativa basada en la exposición de la superficie cutánea a altas temperaturas lo cual provoca una respuesta sudomotora que se registra mediante el test de sudoración termorreguladora (TST). El test no es capaz de establecer el nivel lesional (vía aferente, centros superiores o vía eferente) pero a cambio establece un diagnóstico topográfico de la áreas corporales que padecen un trastorno de la sudoración.

El área preóptica hipotalámica constituye el centro termorregulador de la temperatura corporal. Integra la información proveniente de dos tipos de termorreceptores:

- Externos: localizados en piel y vísceras envían impulsos a través de las fibras sensitivas y posteriormente tracto ascendente medular.
- Internos: presentes en médula, tálamo y núcleos trigeminales.

Una vez que el hipotálamo elabora una respuesta, esta viaja a través de tronco del encéfalo y columna intermedio-lateral (fibra pregangliónica) de donde parte hacia la cadena simpática laterovertebral alcanzando por último la glándula sudorípara ecrina (fibra postgangliónica).

La técnica consiste en introducir al paciente en una cabina donde la temperatura y humedad están controladas. El estímulo térmico es aplicado hasta aumentar al menos en 1 °C la temperatura oral o bien alcanzar los 38°C. Generalmente se aplica un mínimo de humedad del 25% para facilitar la sudoración. La sudoración es puesta de manifiesto mediante la impregnación previa de un polvo indicador como la quinizarina (cambia de gris a púrpura cuando contacta con el sudor) o la alizarina (de amarillo a púrpura) que es menos alergénica e irritante. Los resultados son fotografiados y procesados digitalmente antes y después del test.

En ocasiones el test puede realizarse sin necesidad de aplicar un estímulo térmico (hiperhidrosis) o bien usando otra fuente de calor, ingiriendo líquidos calientes o practicando ejercicio físico en una habitación caldeada. Requiere una adecuada hidratación del paciente y el haber suspendido la toma de fármacos con efectos anticolinérgicos (antihistamínicos, antidepresivos, antiparkinsonianos).

La respuesta en un sujeto control es variable, estando las zonas con mayor sudoración localizadas en frente, torso, manos y pies (en menor medida antebrazos y piernas).

Las principales **ventajas** son que permite realizar un mapa corporal de los trastornos de la sudoración y que es un test altamente sensible.

Sin embargo entre las **desventajas** está que es un test cualitativo, que no permite establecer el nivel lesional (pre o postganglionar) que el patrón normal de la sudoración es relativamente variable en función del sexo y edad y que requiere un equipamiento complejo y costoso.

Aplicaciones clínicas: El TST se ha aplicado fundamentalmente en el estudio de las neuropatías de fibra fina como por ejemplo la diabética (hasta un 94% de los pacientes con síntomas o signos de neuropatía tienen un TST anormal: anhidrosis distal el 65%, anhidrosis global el 15%). También se ha utilizado en el fallo autonómico puro (anhidrosis global), atrofia multisistema, mielopatías (anhidrosis por debajo de la lesión), radiculopatías o mononeuropatías (anhidrosis focales) e infartos cerebrales (hemianhidrosis).

6.4. Pruebas autonómicas oculares

Es recomendable realizar un chequeo oftalmológico general que incluya evaluación de la agudeza visual, oftalmoscopia de luz indirecta, examinación con lámpara de hendidura, tonometría por aplanación y campimetría con el fin de descartar alteraciones intrínsecas del globo ocular y del nervio óptico antes de realizar las pruebas de función autonómica oculares.

Las variaciones en la excreción lacrimal pueden estar relacionadas con alteraciones intrínsecas de la glándula, como en el síndrome de Sjögren, o con alteraciones en la modulación autonómica de ésta. Una disminución en la secreción lacrimal puede causar abrasión corneal y compromiso de la agudeza visual. Para evaluar la producción lacrimal se utiliza la prueba de Schirmer en la cual se cuantifica la cantidad de lágrimas excretadas mediante un papel

absorbente especial. Se han documentado alteraciones en la modulación simpática lagrimal no solamente en disautonomías periféricas como la diabética si no también asociadas a trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren mismo.

La presión intraocular puede estar disminuida en patologías autonómicas crónicas que afecten la presión arterial sistémica como el fallo autonómico puro y la atrofia multisistémica. De la misma manera se han documentado reducciones en la presión intraocular en lesiones autonómicas periféricas como el síndrome de Horner.

Finalmente, las pruebas de función pupilar autonómica permiten evaluar las respuestas de la pupila a diferentes estímulos farmacológicos utilizando instrumentos especializados para la medición del diámetro pupilar en ambientes de oscuridad completa. Así, la cocaína en gotas al 4% inhibe la recaptación de norepinefrina en la neurona presináptica permitiendo un mayor contacto con el receptor postsináptico. Lesiones pre y postganglionares pueden atenuar la reacción pupilar a este estímulo. La epinefrina en gotas al 1% permite evaluar indirectamente la innervación autonómica del músculo dilatador de la pupila. Cuando hay una pérdida de la innervación se evidencia una hipersensibilidad del músculo del iris. La foledrina estimula la liberación de noradrenalina de las vesículas presinápticas en la tercera neurona de la eferencia pupilar simpática. Este efecto se pierde cuando no hay un número adecuado de vesículas o una disminución en los receptores postsinápticos evidenciando una reducción en la dilatación pupilar cuando existen lesiones postganglionares. Alteraciones en los nervios parasimpáticos no interfieren en la respuesta pupilar causada por drogas simpático miméticas.

6.5. Conclusiones autonómicas

El examen clínico de los trastornos autonómicos es difícil y limitado. Sin embargo, el desarrollo y aplicación de un número creciente de pruebas o test, que permiten explorar distintas funciones autonómicas, posibilita una evaluación diagnóstica más sensible y fiable. Las PFA son una herramienta no invasiva que evalúan la

actividad del SNA y determinan el nivel de a lesión y el tipo de compromiso del SNA. Estas pruebas deben hacerse de manera sistemática en pacientes que consultan por alteraciones que sugieren compromiso del SNA. En algunas patologías como la diabetes, la enfermedad coronaria y la ICC, la evaluación del SNA puede servir para estratificar el riesgo de progresión de la enfermedad y recurrencia de eventos cardiovasculares serios. La validación en cada laboratorio de las PFA es indispensable para el entendimiento adecuado de las alteraciones del SNA.

6.6. Alteraciones del Sistema Nervioso Autónomo en la EP

Las principales alteraciones del sistema nervioso periférico en la EP corresponden a trastornos del sistema autónomo (disautonomía). La disfunción autonómica²⁷ afecta al 80% de los pacientes con EP. Las manifestaciones más frecuentes son: gastrointestinales (sialorrea, disfagia, estreñimiento e incontinencia), genitourinarias (disfunción eréctil e impotencia, y disfunción urinaria), cardiovasculares (hipotensión ortostática, arritmias cardíacas y edema de extremidades inferiores), cutáneas (seborrea, anhidrosis e hiperhidrosis) y termorreguladoras (intolerancia al frío o al calor) (tabla 17).

6.6.1 Sistema Nervioso Autónomo Simpático

En la EP, existen cuerpos de Lewy en el sistema nervioso entérico, en el plexo cardíaco, en el plexo pélvico y en la médula adrenal (Wakabayashi & Takahashi, 1997). Se postula que los cuerpos de Lewy de la glándula suprarrenal son indicativos de patología en el sistema autónomo (Fumimura et al., 2007).

Tanto la médula espinal torácica como el ganglio celíaco presentan depósitos de α -sinucleína, lo cual, confirma también la implicación del sistema autónomo periférico en la EP (Braak, de Vos, Bohl & Del Tredici, 2006).

²⁷ Fue descrita en 1817 por James Parkinson.

6.6.2. Sialorrea y disfagia

La sialorrea suele aparecer cuando avanza la EP. El 70% de los pacientes con EP sufre algún grado de sialorrea, salivación anormal y babeo (Edwards, Pfeiffer, Quigley, Hofman & Balluff, 1991) y es más frecuente en los pacientes que presentan disfagia (Nóbrega et al., 2008).

Tabla 17. Trastornos no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson

Tabla 17. Trastornos no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson	
<p>Sistema nervioso autónomo</p> <p>Gastrointestinal</p> <p>Sialorrea</p> <p>Disfagia</p> <p>Estreñimiento/incontinencia</p> <p>Genitourinario</p> <p>Disfunción eréctil</p> <p>Síntomas urinarios</p> <p>Cardiovascular</p> <p>Hipotensión ortostática</p> <p>Arritmias cardíacas</p> <p>Edema extremidades inferiores</p> <p>Cutáneas</p> <p>Seborrea</p> <p>Anhidrosis/hiperhidrosis</p> <p>Termorregulación</p> <p>Hipotermia/intolerancia al frío</p> <p>Alteraciones sensitivas</p> <p>Hiposmia</p> <p>Ageusia</p> <p>Alteraciones visuales</p> <p>Dolor</p> <p>Parestesias</p> <p>Alteraciones del sueño</p> <p>Nicturia</p> <p>Insomnio</p> <p>Sueños vívidos</p> <p>Pesadillas/terrores</p> <p>Alucinaciones</p> <p>Trastornos del sueño REM</p>	<p>Alteraciones motoras</p> <p>Acinesia</p> <p>Piernas inquietas</p> <p>Alteraciones neuropsiquiátricas</p> <p>Depresión/anheconia</p> <p>Apatía</p> <p>Ansiedad/ataques de pánico</p> <p>Alucinaciones (e Ilusiones)</p> <p>Visuales</p> <p>Fantasmias</p> <p>Cognitivas</p> <p>Déficit de atención</p> <p>Bradifenia y aprendizaje</p> <p>Demencia</p> <p>Espectro impulsivo-compulsivo</p> <p>Síndrome de deficiencia dopaminérgica (comportamiento dependiente de la recompensa)</p> <p>Síndrome de dependencia dopaminérgica (comportamiento adictivo)</p> <p>Síndrome de disregulación dopaminérgica (comportamiento estereotipado)</p> <p>Alteraciones de la impulsividad (comportamiento compulsivo: luego, compras, bulimia e hipersexualidad)</p> <p>Alteraciones de la impulsividad (comportamiento compulsivo: luego, compras, bulimia e hipersexualidad)</p> <p>Otros síntomas</p> <p>Fatiga</p> <p>Pérdida de peso</p>

La producción de saliva está regulada por el sistema nervioso autónomo. El responsable principal de la secreción salival es el sistema parasimpático a través del glosofaríngeo. La disfunción temprana de las neuronas parasimpáticas en el bulbo raquídeo sería responsable de la disminución de su producción.

Aunque la capacidad de excreción de la parótida aumenta en la EP (Nicaretta, de Rosso, Maliska & Costa, 2008), la sialorrea sería secundaria a la disfagia. Es decir, en los pacientes con EP existe alteración de la función lingual, alteración funcional del músculo constrictor de la faringe y relajación incompleta acompañada de una apertura deficiente del esfínter esofágico superior, lo que conlleva a menor vaciamiento laríngeo.

Probablemente las causas se deban a la alteración suprabulbar por pérdida de la proyección dopaminérgica que provoca rigidez muscular, bien en alteración funcional no dopaminérgica a nivel bulbar, que impide la completa relajación del esfínter esofágico superior (Ali et al., 1996).

6.6.3. Estreñimiento

El estreñimiento es un síntoma frecuente en la EP que suele preceder los síntomas motores. Sin embargo, la alteración de motilidad gastrointestinal no tiene una clara asociación patológica, aunque se supone que pudiera estar causada por el mismo proceso que provoca cambios motores, probablemente dopaminérgico (Singaram et al., 1995) con depósitos de sinucleína en los plexos autonómicos intestinales.

6.6.4. Disfunción eréctil

Existen diferentes tipos de disfunción sexual en la EP (más frecuentes en varones, 65%, que en mujeres, 36%) como signo precoz de la enfermedad (Gao et al., 2007). Los pacientes también pueden desarrollar hipersexualidad secundaria al tratamiento (Klos, Bower, Josephs, Matsumoto & Ahlskog, 2005).

Aunque toda la esfera sexual está alterada en la EP los síntomas más prevalentes

son la disfunción eréctil, la disminución de la libido y la pérdida del control de la eyaculación (Brown, Jahanshahi, Quinn & Marsden, 1990).

La disfunción eréctil en la EP puede estar asociada a otros factores como fatiga, falta de movilidad en la cama y factores neuropsiquiátricos (estrés psicosocial, baja autoestima, depresión, ansiedad, apatía o alteraciones cognitivas. (Basson, 1996). Además, la disfunción sexual en EP se relaciona tanto con el proceso neurodegenerativo como con el efecto del tratamiento antidepressivo con inhibidores de la recaptación de serotonina (Bronner, Royter, Korczyn & Giladi, 2004) y el envejecimiento (Papatsoris, Triantafyllidis & Gekas, 2003), aunque se ha encontrado también en pacientes parkinsonianos jóvenes (Jacobs, Vieregge & Vieregge, 2000).

Las áreas cerebrales relacionadas implicadas en la disfunción sexual son:

- a) la amígdala por el control del impulso sexual
- b) la vía dopaminérgica mesocortico-límbica, el núcleo paraventricular y el área preóptica medial del hipotálamo y las neuronas simpáticas del asta intermediolateral espinal y las fibras posganglionares, por su implicación en la función eréctil (Jost, 2003).
- c) la denervación dopaminérgica del putamen dorsal (zona anterior de la cápsula interna) por su función en la erección demostrada en monos (Robinson & Mishkin, 1968).
- d) áreas talámicas. ya que al ser estimuladas con estimulación cerebral profunda provocan erección (Temel et al., 2004).

La disfunción eréctil en la EP es un problema disautonómico (central y periférico) y no vascular o psicogénico ya que los pacientes responden inmediatamente a inyecciones intracavernosas de prostaglandina (Papatsoris, Deliveliotis, Singer, & Papapetropoulos, 2006).

6.6.5. Síntomas urinarios

Los síntomas urinarios más importantes son: alteración de la frecuencia miccional,

urgencia miccional, incontinencia, nicturia y diferentes grados de obstrucción vesical. Estos episodios los presentan la mitad de los pacientes con EP (Sakakibara, Hattori, Uchiyama & Yamanishi, 2001). Los síntomas indican hiperreflexia del músculo detrusor (en el 81% de pacientes con EP), con imperfecta relajación del esfínter uretral externo (estriado), que conduce a un relleno y vaciamiento imperfecto de la vejiga (Ransmayr et al., 2008).

Estos síntomas se correlacionan con la gravedad motora de la EP, pero no con la edad del paciente, ni los años de evolución de la enfermedad (Sammour et al., 2009). Estos síntomas se manifiestan debido a las lesiones centrales y periféricas: pérdida neuronal en el *locus coeruleus* y el centro pontino de la micción y disfunción de la corteza prefrontal (Morgan, Nadelhaft & De Groat, 1979; Blok & Holstege, 1997).

Además, existe un cierre incompleto del esfínter uretral interno en la EP (Bannister, Crowe, Eames & Burnstock, 1981) y un aumento de la presión en la uretra (probablemente secundaria al tratamiento con levodopa, y sus metabolitos, que actúan sobre los receptores α -adrenérgicos contrayendo el músculo cervical) (Galloway, 1983).

6.6.6. Alteraciones cardíacas

Los estudios realizados con inmunocitoquímica para tirosina hidroxilasa (TH) han demostrado que existe denervación simpática cardíaca en la EP. Estudios *post mortem* demuestran agregados de α -sinucleína en las terminaciones de los axones simpáticos en el epicardio, con disminución de los mismos y más abundantes que en los ganglios paravertebrales simpáticos. Estos agregados proteicos se correlacionan con la disminución de la innervación dopaminérgica e indicarían que la degeneración es un proceso cronológico y dinámico que comienza distalmente en el epicardio antes que en los ganglios simpáticos (prevertebrales o paravertebrales) (Orimo et al., 2008).

Estos síntomas se correlacionan con la gravedad motora de la EP, pero no con la edad del paciente, ni los años de evolución de la enfermedad (Sammour et al., 2009). Se producen debido a las lesiones centrales y periféricas: pérdida neuronal

en el *locus coeruleus* y el centro pontino de la micción y disfunción de la corteza prefrontal (Morgan, Nadelhaft & De Groat, 1979; Blok & Holstege, 1997).

Además, existe un cierre incompleto del esfínter uretral interno en la EP (Bannister, Crowe, Eames & Burnstock, 1981) y un aumento de la presión en la uretra (probablemente secundaria al tratamiento con levodopa, y sus metabolitos, que actúan sobre los receptores α -adrenérgicos contrayendo el músculo cervical) (Galloway, 1983).

6.6.7. Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática²⁸ es más frecuente en varones y puede estar presente en el momento del diagnóstico de la EP (Goldstein, 2006). Sería secundaria a problemas de control autonómico que incapacita para aumentar la volemia y hacer frente a la presión gravitatoria (Freeman et al., 2011).

La vasoconstricción simpática de los vasos de las extremidades inferiores, de los muslos, nalgas y región esplácnica (Mathias et al., 2003) que se manifiesta en la EP, disminuye el retorno venoso y produce hipotensión arterial.

Las caídas por síncope son raras en la EP (Bloem, Grimbergen, Cramer, Willemsen & Zwinderman, 2001) y cuando ocurren suelen ser al levantarse. La intolerancia a permanecer de pie es un signo de disfunción autonómica. Este problema se relaciona preferentemente con la alteración simpaticoneural (no parasimpática) del nódulo sinusal (Oka et al., 2006), con la disminución de los niveles de norepinefrina (Goldstein, 2003), con la presencia de bradicinesia y con la edad al comienzo de la enfermedad (Suzuki, 2007).

6.6.8. Seborrea y dermatitis seborreica

El aumento de la producción de sebo en la piel se manifiesta en la EP. La seborrea

²⁸ Descenso de la presión arterial sistólica de más de 20 mmHg, o de 10 mmHg de presión diastólica al ponerse de pie.

es un aumento de la excreción de sebo, y la dermatitis seborreica cuando ésta se acompaña de un proceso inflamatorio (infección).

La causa de la seborrea en la EP es desconocida, y se ha sugerido que la pérdida dopaminérgica conduciría a la hiperestimulación indirecta de la hormona α -estimulante de los melanocitos (derivada de la proopiomelanocortina), que estimula exageradamente las glándulas sebáceas (Fischer & Baas, 1986; Villares & Carlini, 1989; Wintzen & Gilchrest, 1996) y que mejora con tratamiento con levodopa (Burton, Cartlidge & Shuster, 1973).

Las glándulas sebáceas están distribuidas en toda la superficie del cuerpo, excepto en las palmas y las plantas de los pies. En la EP se afectan especialmente la frente, la región perioral, el esternón y las extremidades.

El mecanismo de acción más aceptado es la inflamación neurogénica por acción de la sustancia P, que actúa sobre las glándulas sebáceas y aumenta la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria tipo 1 y de endopeptidasas en las células madre del endotelio capilar (Toyoda & Morohashi, 2003), lo que estimula la lipogénesis y aumenta el tamaño de las glándulas sebáceas y de las vacuolas de sebo. No se ha encontrado relación entre la dermatitis seborreica y la medicación (Fischer, Gemende, Marsch & Fischer, 2001).

6.6.9. Anhidrosis e hiperhidrosis

Los problemas de sudoración en la EP son frecuentes tanto por exceso como por defecto y suelen ser asimétricos. Las regiones más afectadas por exceso son cabeza, cuello y tronco. En cambio, en las extremidades existe una disminución de sudoración (Schestatsky, Valls-Solé, Ehlers, Rieder & Gomes, 2006). No se correlacionan con la gravedad de la EP y sí con otros síntomas autonómicos, principalmente sialorrea e hipotensión postprandial (Swinn et al., 2003). La patofisiología no se conoce bien y se han implicado mecanismos centrales y periféricos.

6.6.10. Alteraciones termorreguladoras

Se entiende por hipotermia la temperatura corporal por debajo de 35 °C (leve, de 32 a 35 °C; moderada, de 28 a 32 °C; y grave, por debajo de 28 °C). La hipotermia moderada y grave requieren urgencia médica por el riesgo de arritmia cardíaca) (Aslam, Aslam, Vasavada & Khan, 2006). El centro que regula la temperatura corporal (por actividad simpática) se localiza en el área preóptica del hipotálamo y se activa por la estimulación por frío de los termorreceptores cutáneos.

En la EP, la termorregulación está alterada y manifiesta con intolerancia al calor e hipotermia (Goetz, Lutge & Tanner, 1986) con independencia de la temperatura ambiente. Se cree que se debe a alteraciones a nivel hipotalámico del sistema autónomo simpático (Sehara, 2008), y también a hiperactividad parasimpática (Micieli, Tosi, Marcheselli & Cavallini, 2003), que potencia el reflejo de vasoconstricción cutáneo en reposo (Shindo et al., 2008).

Los neurogramas de la función simpática son significativamente más bajos en la EP que en controles, con una correlación negativa con la edad y con la duración de la enfermedad (Shindo, 2009).

6.6.11. Alteraciones sensitivas

Las principales alteraciones sensitivas referidas por los pacientes son hiposmia, ageusia, alteraciones visuales, parestesias y dolor (tabla 17).

6.6.11.1. Hiposmia

Las alteraciones olfatorias en la EP se describieron en la década de los setenta del pasado siglo, se refieren a la identificación, detección y discriminación de olores (Ansari & Johnson, 1975) y son similares en los diferentes tipos de parkinsonismo (Müller, Reichmann, Livermore & Hummel, 2002).

La hiposmia es un signo frecuente y precoz en el 90% de los pacientes con EP (Berendse & Ponsen, 2006). Estas alteraciones son independientes de la medicación recibida y del tipo de parkinsonismo (rigidoacínético o treniórico) (Doty, Deems & Stellar, 1988), preceden a otros síntomas de la EP y se correlacionan con la presencia de hiperecogenicidad en la sustancia negra (Sommer et al., 2004), con la disminución de transportadores de dopamina en el estriado (Ponsen et al., 2004) y con la asociación de trastornos del sueño REM (Stiasny-Kolster et al., 2005).

Están presentes en pacientes sin tratar (Doty, Stern, Pfeiffer, Gollomp, & Hurtig, 1992), lo que sugiere que puede haber una relación familiar o ambiental, aunque hasta el momento no existen datos relativos al epitelio olfatorio (Markopoulou et al., 1997).

Se postula que la reducida capacidad de detección, identificación y discriminación de olores podría estar relacionada tanto con cambios anatómicos a nivel del bulbo olfatorio como en otras áreas rincefálicas implicadas en la función olfatoria y relacionadas con el procesamiento de la memoria.

La hiposmia en la EP se correlaciona con la pérdida selectiva de inervación dopaminérgica en la vía mesocorticolímbica, preferentemente en el hipocampo (Bohnen, Gedela, Herath, Constantine & Moore, 2008), más que en el núcleo cortical de la amígdala o en el estriado ventral (Westermann et al., 2008). La amígdala también se ve afectada en la EP y el núcleo cortical presenta atrofia y muerte neuronal con depósitos de α -sinucleína

6.6.11.2. Ageusia

Como hemos visto en la descripción anterior, la alteración morfológica de los núcleos y bulbo olfatorios ocurre en los primeros estadios de la EP. En cambio, la disminución del sentido del gusto parece ser consecuencia de la afectación de la corteza orbitofrontal y del opérculo insular frontal y por tanto, aparece en estadios

más avanzados de la EP. Además, es adecuado indicar que los cambios en las glándulas salivales pueden deberse iatrogénicamente a la propia medicación (Shah et al., 2009).

6.6.11.3. Alteraciones visuales

Los síntomas visuales son relativamente frecuentes en la EP. Los pacientes refieren dificultad en la lectura, ojos secos, diplopía y alteraciones de la percepción (presencias visuales) o alucinaciones visuales (éstas de origen cortical).

En pacientes con EP existe disfunción de agudeza visual, de sensibilidad del contraste, de la visión en color y de la percepción del movimiento que pueden explicarse por cambios estructurales en la retina, tanto a nivel macroscópico como microscópico (Archibald, Clarke, Mosimann & Burn, 2009), la alteración funcional de los fotorreceptores, la disminución de la fovea y de las fibras retinianas y la reducción del espesor de la mácula que se correlaciona con la progresión de la EP (Altıntaş, Işeri, Özkan & Çağlar, 2008).

Los pacientes parkinsonianos refieren dificultades de adaptación a la oscuridad, en la penumbra y en la transición de la visión escotópica a la visión fotópica (Wink & Harris, 2000). Se ha propuesto que la variación de liberación dopaminérgica diurna, dependiente de melatonina, podría mediar estos cambios de adaptación, ya que la dopamina favorece la actividad de los conos (visión de alto contraste con gran percepción de colores).

Los pacientes con EP muestran toda una serie de problemas visuales que manifiestan al atardecer, al disminuir la visibilidad (Cuenca et al., 2005). Además, la disminución de la transmisión visual desde la retina a la corteza visual podría influir en la aparición de alucinaciones visuales

6.6.11.4. Parestesias

Las biopsias de piel indican que existe denervación cutánea caracterizada por reducción de fibras de pequeño tamaño en la EP (Dabby et al., 2006). El proceso degenerativo de desaferentización no se correlaciona con la edad del paciente ni con la duración de la enfermedad, sino con su gravedad, en relación con la disminución de corpúsculos de Meissner y la percepción del dolor y de la sensibilidad al frío (Nolano et al., 2008).

Junto con la reducción del número de fibras, existe una alteración de la transmisión cutánea por afectación de los sistemas simpático y parasimpático. Por tanto, se han implicado como disfunción del sistema autónomo en el origen de las parestesias.

6.6.11.5. Dolor

El dolor es un regulador de la actividad motora que modifica el movimiento, tanto en reposo como en situaciones motoras de emergencia. Una gran parte de los pacientes con EP (del 40 al 75%) refiere dolor en algún momento del proceso de la enfermedad, con un aumento de la sensibilidad al dolor (sobre todo a nivel espinal) que mejora con el tratamiento dopaminérgico.

En estadios precoces de la EP, los pacientes refieren dolor de espalda y cuello que puede ser consecuencia de la rigidez. En estadios más avanzados, el dolor puede ser musculoesquelético, agravado por las discinesias o por la distonía del periodo *off* (esencialmente en las piernas).

El 25% de los pacientes manifiesta sensaciones dolorosas (punzantes o de discomfort) en diferentes partes del cuerpo. Estos tipos de dolor en la EP se han clasificado como *dolor central*, con posible alteración de los circuitos en los núcleos intralaminares del tálamo que están afectados en la enfermedad y *afectación de los sistemas sensitivos ascendentes* (táctiles discriminatorio y propioceptivo) que puede estar relacionada con una inadaptada respuesta motora [Zia, Cody & O'Boyle, 2003].

Los cambios neuropatológicos relacionados con el dolor en la EP involucran tanto a la médula espinal y el tálamo como al *locus coeruleus*, a los núcleos del rafe, a núcleos hipotalámicos y, en general, al sistema dopaminérgico mesocorticolímbico. Se postula que existe una implicación de los sistemas ascendentes inespecíficos y del sistema espinotalámico (las neuronas de proyección con axones poco mielinizados y de larga distancia son más vulnerables al proceso degenerativo) (Braak et al., 2003).

En la EP se encuentra una afectación en la lámina I (de Rexed) del asta posterior de la médula y de las neuronas multipolares de tipo medio del asta lateral. Las neuritas de Lewy se localizan a lo largo de la médula espinal, aunque aumenta su densidad de forma rostrocaudal y es mayor a nivel torácico caudal y lumbar que a nivel cervical (Braak, Sastre, Bohl, de Vos & Del Tredici, 2007).

Estos hallazgos no están presentes únicamente en la EP avanzada, sino ya en estadios precoces de la enfermedad, lo que indica que el dolor referido por los pacientes tendría una base anatómica, ya que, aunque sólo desaparece una mínima parte de las neuronas de la lámina I, las neuronas remanentes pueden estar funcionalmente afectadas.

Se ha descrito que tanto el reflejo nociceptivo de flexión como los umbrales de dolor (a estímulos eléctricos y al calor) están disminuidos en pacientes con EP, lo que indicaría que los cambios fisiopatológicos estarían a nivel espinal y no en segmentos rostrales (Mylius et al., 2009).

Desde el punto de vista de la anatomía del dolor, se debe especificar:

- Que los axones que conducen el impulso nociceptivo (fibras tipo A δ y fibras tipo C) están débilmente mielinizados, forman el fascículo dorsolateral de Lissauer y hacen sinapsis con las neuronas de la lámina 1 de Rexed (que reciben impulsos de control desde el núcleo del rafe, de la formación reticular pontina, del *locus coeruleus* y del núcleo paraventricular del hipotálamo).
- Que estas neuronas son el origen de la vía espinotalámica (contralateral), de ahí

su relación con el dolor.

- Que los axones nociceptivos también dan colaterales a las neuronas simpáticas preganglionares del asta lateral, a las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo motor dorsal del vago, a la sustancia gris periacueductal mesencefálica y a las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus*, e influyen tanto en el sistema nervioso autónomo como en el componente emocional del dolor.
- Que la degeneración de las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* puede estar modificando la función de las neuronas de la lámina I de Rexed, ya que disminuiría sus proyecciones tanto directas al asta posterior de la médula espinal como indirectas a través de sus proyecciones a las áreas ventrorrostrales del bulbo raquídeo. Por tanto, se disminuiría la inhibición de las descargas nociceptivas de la proyección espinotalámica ascendente.
- Que no sólo hay fibras TH positivas en la médula espinal, sino también en el ganglio raquídeo y que pueden estar mediando tanto información simpática como nociceptiva (Brumovsky, Villar & Hökfelt, 2006).

La presencia de dolor en pacientes con EP afecta a la mayor parte de los dominios de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). La dimensión “dolor” se corrobora tanto si se usan cuestionarios genéricos de CVRS del tipo SF-36 (Ware & Sherbourne, 1992) o EQ-5D como específicos (EuroQuol Group, 1990).

El dolor es una de las dimensiones de la CVRS que parece asociarse al deterioro de ésta conforme la enfermedad progresa (Djaldetti, Lev & Melamed, 2009). Diversos estudios han mostrado que la dimensión “dolor” parece mejorar tras diferentes procedimientos terapéuticos entre los que se incluyen la palidotomía, la talamotomía unilateral y la conversión de levodopa estándar a levodopa de liberación controlada [Suzuki, Urashima, Oka, Hashimoto & Taira, 2007]. También los pacientes que recibieron tratamiento sintomático del dolor neurogénico con antidepresivos (duloxetina) relataron una mejoría en la escala visual analógica.

7. ESTUDIOS ESPECÍFICOS

Entre los estudios más destacados, encontramos el “Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson” (ELEP) realizado por investigadores españoles del Centro Nacional de Epidemiología pertenecientes al CIBERNED, en colaboración con 25 neurólogos de toda España, es el primer estudio independiente de validación la escala SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in PD-Autonomic). Dicha escala se desarrolló para determinar la intensidad global de la afectación autonómica en la enfermedad de Parkinson, evaluando la gravedad de los síntomas y su agrupación en subescalas que representan las áreas afectadas. El estudio basado en datos del ELEP confirma que la SCOPA-AUT es, globalmente, una escala aceptable, consistente, válida y precisa, aunque el análisis con metodología más moderna aporta sugerencias para mejorar sus propiedades métricas (Aarsland et al, 2007). En estos pacientes la frecuencia de algún síntoma psicopatológico ascendía hasta el 89%, con una intensidad moderada o grave en un 64% de la muestra.

La depresión, la apatía y las alucinaciones siguen siendo los trastornos más comunes y de mayor gravedad en la demencia asociada a la EP (DEP). Estudios que utilizan la *Beck Depression Inventory* [BDI] ha encontrado una frecuencia de depresión del 25 y al 70% (Cummings, 1992; Starkstein et al., 1998; Lieberman, 2006a).

Cabe resaltar que hasta un 25 % de los pacientes también puede manifestar clínica delirante, un síntoma que clasificar a los pacientes en cinco grupos: hasta un 20% de pacientes con DEP presentaron puntuaciones altas en apatía junto con puntuaciones bajas en el resto de los síntomas (incluidas la depresión y la ansiedad); un 10% puntuaciones altas en depresión, ansiedad y apatía; un 10% en alucinaciones y delirios; y un 5% puntuaciones altas en todos los síntomas, con agitación psicomotriz e irritabilidad como clínica predominante. El resto de los pacientes se agruparon en un grupo más heterogéneo, con puntuaciones de intensidad moderada en todos los ítems (Lieberman, A. (2006b).

Dos estudios que compararon la CVRS y el dolor de sujetos con EP y controles

de la población general no mostraron diferencias significativas en la frecuencia del dolor ni en la fortaleza de la asociación “dolor” y “alteración” en los dominios de CVRS (Schrag, Jahanshahi & Quinn, 2000; Quittenbaum & Grahn, 2004).

En otro estudio longitudinal de CVRS de cuatro años se observó una afectación de los dominios aislamiento social, reacción emocional y movilidad del perfil de salud de Nottingham. Igualmente las puntuaciones obtenidas en estos dominios se asociaron con un incremento de los valores de la Unified Parkinson’s Disease Rating Scale y los estadios de gravedad de la EP medidos por la escala de Hoehn y Yahr (Karlsen, Tandberg, Årslund & Larsen, 2000).

BASE EMPÍRICA

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El dolor es un síntoma no motor (SNM) muy frecuente en la enfermedad de Parkinson (EP), que se asocia a la presencia de depresión, y que predice una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y autonomía por parte del paciente (Santos-García et al., 2011). Las estimaciones sobre su incidencia varían en la literatura del 29% (Martinez-Martin et al., 2011) al 85% (Lee, Walker, Hildreth & Prentice, 2006; Broen, Braaksma, Patijn & Weber, 2012), pero puede decirse que representa un problema importante para una gran proporción de los pacientes. Llama la atención que en revisiones expertas recientes (Goldman & Postuma, 2014) o en una amplia monografía sobre la terapéutica de los síntomas no motores publicada por la Movement Disorder Society con criterios de medicina basada en la evidencia (Seppi et al., 2011).

Los tipos y fuentes de dolor que experimentan los pacientes con EP pueden variar, y se ha propuesto una clasificación de siete tipos de dolor relacionados específicamente con la EP (Chaudhuri & Schapira, 2009). La terminología usada para referirse al mismo en la EP es: dolor musculoesquelético, dolor crónico relacionado con la EP, el dolor relacionado con las fluctuaciones, el dolor nocturno, dolor centrado en el cuello y hombros, el dolor orofacial y de las extremidades periféricas o dolor abdominal (incluyendo también el dolor inducido por fármacos).

Esta complejidad de factores condicionan la vida de las personas que lo sufren, que conviven con molestias frecuentes; probablemente los hipersensibilicen haciendo que su tolerancia del dolor sea inferior al de la gente sana u otro tipo de enfermos, a pesar de que el umbral de dolor sea más bajo. En las etapas iniciales de la enfermedad, el paciente sufre molestias en la espalda, en el cuello (debido a la rigidez en la zona) y en las piernas (por el síndrome de piernas inquietas, la distonía, etc.). En estadios más avanzados, el dolor se debe a problemas musculoesqueléticos y radiculares (en las raíces nerviosas), a los temblores y movimientos constantes del paciente (disquinesia y acatisia), etc. Además, hasta un tercio de los enfermos sufre algún tipo de molestias que no pueden explicarse por alguno de estos problemas. (Djaldetti et al., 2004). La correlación del dolor

con la gravedad de la enfermedad ha sido descrita previamente en el estudio PRIAMO estableciéndose entre el 50,9% en el estadio 1 de Hoehn & Yarh hasta el 79,6% en el estadio 4-5 (Barone et al., 2009).

Como se ha referido previamente, pese a la frecuencia de este síntoma, sigue siendo un síntoma infravalorado, infradiagnosticado e infratratado. Hasta el 40,8% de los pacientes estudiados presenta dolor sin conocimiento por parte del neurólogo, un 37,4% no recibe tratamiento específico para el dolor, y hasta el 20,9% presenta dolor con conocimiento por parte del neurólogo, pero sin recibir tratamiento (Santos-García et al., 2011).

Sin embargo, la forma de medir una situación de intensa base emocional y subjetiva es compleja y el análisis se complica dado que el propio tratamiento específico para la enfermedad puede variar su percepción. La correlación entre la existencia de dolor y fluctuaciones ha sido evaluada mediante una escala visual analógica en 15 pacientes con EP y fluctuaciones motoras como concluye un estudio reciente que ha demostrado que el dolor aumenta durante los periodos off y su intensidad se correlacionaba con el grado de afectación motora. En dos de los pacientes el dolor solo se presentaba en off. Incluso los pacientes con dolor secundario (osteoarticular) presentaron una mejoría parcial con la LD (Nebe & Ebersbach, 2009).

En un intento de medir esta condición clínica, mediante estudios neurofisiológicos, se ha demostrado que los pacientes parkinsonianos en ausencia de tratamiento dopaminérgico tienen un umbral del dolor al frío substancialmente más bajo que los individuos control y que este umbral se normaliza después del tratamiento con LD (Brefel - Courbon et al., 2005).

Como ya se ha descrito anteriormente, las PFA son una herramienta no invasiva que evalúan la actividad del SNA y determinan el nivel de a lesión y el tipo de compromiso del SNA. Concretamente, la pruebas de función sudomotora –entre otras– pueden servir para cuantificar el dolor en la EP y entender mejor las alteraciones del SNA que se presentan en la EP. En este sentido, la hiperhidrosis en los pacientes con Parkinson podría ser la expresión de un mecanismo

compensatorio de un defecto sudomotor en pies y manos, como también se ha registrado en pacientes con neuropatía periférica o lesiones centrales que afectan el sistema nervioso autónomo (Merello, 2008).

La evaluación de la función autonómica se puede realizar también con el test del reflejo axónico sudomotor (QSART) en un área localizada de la piel nos permite una medida cuantitativa del dolor mediante la respuesta ausente o disminuida (neuropatías de fibra fina), mantenida (dolor regional complejo, algunas neuropatías dolorosas), una latencia aumentada o un descenso muy lento (neuropatías dolorosas, hiperhidrosis esencial). En las lesiones preganglionares o centrales (lesiones medulares, parkinsonismos) la respuesta debe de ser normal.

Los resultados obtenidos son fotografiados y procesados digitalmente antes y después del test. En los pacientes parkinsonianos el test puede realizarse sin necesidad de aplicar un estímulo térmico (hiperhidrosis) o bien usando otra fuente de calor, ingiriendo líquidos calientes o practicando ejercicio físico en una habitación caldeada. Sin embargo, el inconveniente es que requiere una adecuada hidratación del paciente y la supresión de la ingesta de fármacos con efectos anticolinérgicos (antihistamínicos, antidepresivos, etc.).

La respuesta en un sujeto control es variable, estando las zonas con mayor sudoración localizadas en frente, torso, manos y pies (en menor medida antebrazos y piernas). Permitiría disponer de un mapa corporal del dolor en el paciente con EP ya que es un test muy sensible y que puede relacionarse con otros síntomas relacionados con el control regulatorio como los trastornos de conducta del sueño REM (Zhong, Bolitho, Grunstein, Naismith & Lewis, 2013).

Sin embargo, al ser un test cualitativo no permite establecer el nivel lesional (pre o postganglionar), el patrón normal de la sudoración es relativamente variable en función del sexo y edad (Low, 2001) y, requiere un equipamiento complejo y costoso.

En otro estudio observacional se ha comprobado que los pacientes con EP y dolor central primario (de causa no conocida) no presentaban la habituación de la respuesta sudomotora simpática a estímulos dolorosos repetidos, al contrario de

lo que sucedía en los pacientes con EP sin dolor central primario o los controles sanos. Curiosamente esta alteración se normalizaba parcialmente tras el tratamiento con LD (Schestatsky et al., 2007).

Muchos de los dolores que experimentan los pacientes de EP son sensibles a la terapia dopaminérgica²⁹, tanto en el dolor crónico o dolor visceral en la EP, el dolor relacionado con las fluctuaciones de la enfermedad, el dolor nocturno y el síndrome de la boca ardiente.

Las modificaciones de la dosis de la terapia dopaminérgica representan el método más común para controlar los síntomas de dolor, pero debe ajustarse por el empeoramiento de los efectos secundarios de este tipo de tratamiento.

Debido a que el manejo del dolor se reconoce como una necesidad insatisfecha en esta población, la comunidad de pacientes y profesionales demandan la necesidad de más investigación en esta área, al ser considerado como un síntoma significativo y discapacitante³⁰.

A pesar la elevada prevalencia del dolor en la EP, la mayoría de los estudios han sido meramente descriptivos hasta el año 2004, según se menciona en el estudio de un equipo de neurólogos israelíes (Djaldetti et al., 2004). Es necesario tomar más medidas para su precoz y correcta identificación, clasificación y tratamiento

²⁹ Los síntomas relacionados con el movimiento que se dan en la enfermedad de Parkinson (EP) se producen por la carencia en el cerebro de dopamina. En la actualidad, la EP se trata fundamentalmente con medicamentos que sustituyen a la dopamina o que hacen que aumente de cantidad en el cerebro. Las sustancias que se utilizan para restablecer los niveles de dopamina de esa forma se llaman medicamentos dopaminérgicos.

Existen varios tipos de medicamentos dopaminérgicos. Tienen el objetivo común de aumentar los niveles de dopamina, aunque funcionan de formas diferentes. Esto significa que cada medicación es más idónea para tratar determinados síntomas, así como que producirán diferentes tipos de efectos secundarios. Además, continuamente se están desarrollando formas de administrar la medicación (por ejemplo, comprimidos de rápida disolución o comprimidos de liberación prolongada) con el fin de mejorar la comodidad y la conformidad con las normas de cada tratamiento, así como de optimizar sus resultados.

Tratamientos dopaminérgicos(los nombres de las marcas pueden variar de un país a otro). **Levodopa:** La levodopa se suele prescribir bajo las marcas Madopar® y Sinemet®. Estos comprimidos contienen levodopa junto con otra sustancia que la ayuda a llegar al cerebro (por ejemplo, Sinemet® contiene levodopa más carbidopa y Madopar® contiene levodopa con benserazida). Los comprimidos vienen en muchos colores y fórmulas para ayudar en las diferentes necesidades de dosificación. También están disponibles en forma de comprimidos de liberación lenta o como gel, mediante la «bomba de Duodopa®», lo que puede resultar útil para algunas personas. **Inhibidores de la MAO-B:** Actualmente, existen dos inhibidores de la MAO-B en el mercado: rasagilina (Azilect®) y selegilina (Plurimen® y Selegilina®, un comprimido de disolución rápida). **Agonistas de la dopamina:** En el mercado, existen muchos agonistas de la dopamina; entre ellos se incluyen la ropinirole (ReQuip® y ReQuip® LP, un preparado de liberación lenta), cabergolina (Sogilen®), bromocriptina (Parlodel®), pergolida (Pharken®), pramipexol (Mirapexin® y Mirapexin® de liberación controlada) y rotigotina (Neupro®, un parche cutáneo adhesivo). Además, se suministra apomorfina (Apo-Go®) inyectada para obtener un control rápido de los síntomas en personas con EP avanzada. **Inhibidores de la COMT:** Actualmente, existen dos inhibidores COMT disponibles: la entacapona (Comtan®) y la tolcapona (Tasmar®). Los inhibidores de la COMT sólo son efectivos cuando se toman conjuntamente con levodopa; la entacapona está disponible como Stalevo®, una pastilla de combinación que también contiene levodopa y carbidopa (disponibles sin la entacapona en forma de Sinemet®, consulte más arriba).

³⁰ Congreso Mundial de Parkinson, 2010. Glasgow, Escocia. Reino Unido.

no solo en beneficio de los pacientes sino también de los cuidadores de los pacientes con EP y dolor, ya que presentan un mayor grado de sobrecarga y estrés (Santos-García et al., 2011)

Como previamente se ha definido, el propósito de una parte de este estudio es investigar si el tratamiento dopaminérgico es analgésico para las personas con EP fluctuante. Como es de suponer, el control efectivo del dolor con tratamientos dopaminérgicos puede ofrecer beneficios adicionales a la calidad de vida del paciente y reducir el uso de medicamentos analgésicos no dopaminérgicos de posibles efectos secundarios negativos sobre los síntomas parkinsonianos.

En síntesis, nos ha parecido muy interesante el análisis del dolor que en este trabajo se expone, ya que puede aportar nueva luz a los neurólogos en el conocimiento e interpretación del dolor del parkinsoniano. Igualmente, nos hemos centrado en los síntomas no motores que tienen relación con las variables psicológicas de los pacientes con EP. Siendo el dolor un síntoma de difícil medición, hemos diseñado este estudio para acercarnos más profundamente a las repercusiones que este síntoma no motor puede tener en la CVRS del paciente.

OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y FUENTE

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. Objetivos principales

1. Estudiar los tipos de dolor en la EP y su frecuencia.
2. Evaluar cuantitativamente la percepción del dolor en pacientes parkinsonianos.
3. Comprobar la eficacia del tratamiento dopaminérgico en el control del dolor de la EP.

2.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar de forma cualitativa la relación entre el dolor y la EP, con aportaciones específicas de estudios de Sistema Nervioso Autónomo (SNA).
2. Describir la influencia del estado anímico en la percepción del dolor del parkinsoniano.
3. Evaluar los cambios en la percepción del dolor conforme avanza la enfermedad.
4. Evaluar las repercusiones del dolor en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del paciente parkinsoniano.

2.3. Hipótesis

H1: Sospechamos que el dolor de la EP se relaciona más con la situación afectiva que con la motora. Esta hipótesis es razonable dado que hay mucha base bibliográfica que hace sospechar que esta hipótesis se va a confirmar.

H2: La percepción del dolor en los pacientes parkinsonianos es muy variable. Queremos confirmar su configuración multimodal, su coexistencia y su variación según la fase de la enfermedad y/o el tipo de medicación usada en cada fase.

H3: Sospechamos que la frecuencia del dolor en la EP será elevada. Existen

estudios que sitúan la frecuencia de dolor en la EP entre un 41% y un 85%.³¹

H4: Creemos que la terapia dopaminérgica puede mejorar el dolor.

H5: Además del tratamiento específico dopaminérgico creemos que los analgésicos habituales también serán eficaces para el control el dolor de la EP.

H6: Creemos que el dolor empeorará conforme avance la enfermedad.

H7: Sabemos que el dolor es más predominante en el lado más afectado (Djaldetti et al., 2004). En base a la influencia dopaminérgica en la vivencia de dolor esperaríamos encontrar en nuestra muestra resultados parecidos.

H8: Pensamos que un estudio en profundidad de la función vegetativa podría aportar resultados valiosos para mejora del control del dolor en la EP.

H9: Pensamos que el dolor evoluciona y se percibe de forma paralela a otros síntomas no motores (ánimo, nicturia, sialorrea, estreñimiento, etc.).

H10: Tendemos a pensar que no tendría que haber diferencias en la apreciación del dolor según el sexo.

31

-Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., Melamed, E., & Yarnitsky, D. (2004). Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 62(12), 2171-2175.

-Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., Martino, D., Fincati, E., Fiaschi, A., ... & Tinazzi, M. (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Archives of neurology*, 65(9), 1191-1194).

-Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., Smania, N., Moretto, G., ... & Defazio, G. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(7), 822-825.

-Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A., & Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141, 173-177.

2.4. Justificación del diseño

Con el fin de estudiar el dolor en un grupo de pacientes con diagnóstico de EP, que hayan referido quejas de dolor físico y/o emocional y que se confirmen de forma objetiva bajo los criterios que se definen en el protocolo.

3. FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO

La información para el estudio ha sido recogida por el investigador de doctorado a partir de las notas clínicas, entrevistas clínicas a los pacientes y registros neurofisiológicos.

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio y diseño

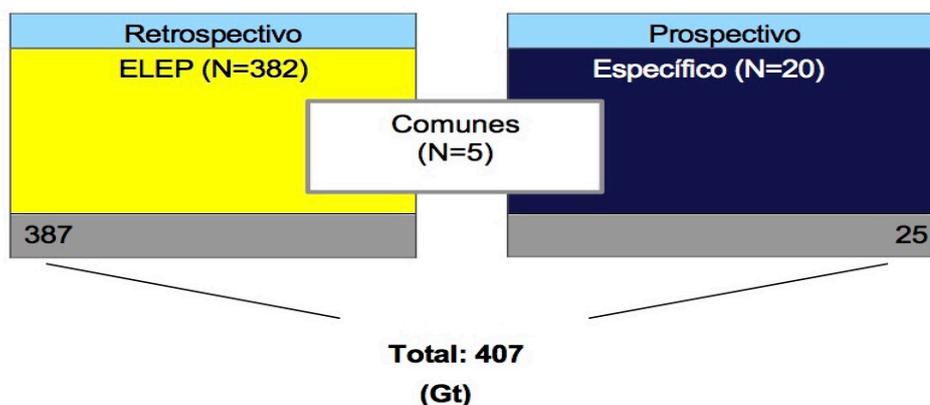
4.1.1. Descripción del estudio

Para poder alcanzar los objetivos principales planteados se ha llevado a cabo un estudio del dolor según el protocolo definido en el punto 4.1.4.2.

El estudio de dolor en EP se ha realizado sobre una muestra de pacientes con sospecha diagnóstica de EP, ya sea de novo o con el diagnóstico ya establecido, que hayan referido quejas de dolor físico y/o emocional (bajo criterios que se ha definido en él).

La población de estudio está compuesta por pacientes de Parkinson evaluados en consultas de Neurociencias, quedando definidos del siguiente modo (tabla 1):

Tabla 1. Diagrama



382 + 25 = Grupo total (Gt). 5 son comunes (1 paciente se perdió en el estudio y solo tomamos los resultados de 4 pacientes en el estudio del SNA).

Estudio retrospectivo (*Frecuencia de dolor en EP*)

Subgrupo 1.- *Epidemiológico* - Compuesto por pacientes del Estudio ELEP que nos permitiera establecer un patrón del dolor (n=387) y su relación con la situación afectiva.

Subgrupo 2. *Evolutivo* - Se amplió el grupo anterior con el seguimiento de 4 pacientes del ELEP en un intervalo de 5–6 años para definir sus características evolutivas.

Estudio prospectivo (*Características del dolor de la EP*)

Grupo único

Se incluyen 25 pacientes de EP fluctuantes. De ellos, se selecciona un grupo de 4 pacientes que participaron en el estudio ELEP. En ellos, se ha realizado un estudio sudomotor (habituaación de la respuesta sudomotora simpática a estímulos dolorosos repetidos) como expresión mas fidedigna de la objetivación del umbral doloroso.

El estudio de este grupo se realizó entre septiembre de 2012 y febrero de 2013.

Como en este estudio vamos a utilizar diferentes términos sobre tipos de dolor, nos parece importante describir los mismos tomando como base las siguientes definiciones procedentes de la Real Academia Española:

- **Palpitante** (Del ant. part. act. de palpitar; lat. palpītans, -āntis): Es un adjetivo y se entiende por ello “que palpita”; vivo, de actualidad. El verbo palpitar (del lat. palpītāre), lo utilizamos para referirnos a aspectos relacionados con el corazón: “contraerse y dilatarse alternativamente”; “aumentar su palpitación natural a causa de una emoción”.

- **Adormecimiento** (Del lat. addormiscēre): Se entiende por ello la “acción y efecto de adormecer o adormecerse”. El verbo adormecer lo utilizamos para referirnos a “dar o causar sueño; dormir; empezar a dormirse, o ir poco a poco rindiéndose al sueño” o **entumecimiento** (del lat. intumescēre, hincharse), por el que entendemos “acción y efecto de entumecer o entumecerse. Al utilizar el verbo entumecer nos referimos a “impedir, entorpecer el movimiento o acción de un miembro o nervio”.

- **Acorchamiento**: Se entiende el “efecto de acorcharse”. Y por el verbo nos referimos a la acción de “ponerse fofa como el corcho, perdiendo la mayor parte de su jugo y sabor, o disminuyéndose su consistencia” u **hormigueo**: “acción y efecto de hormiguesear (de hormiga). Con el verbo hormiguesear nos referimos a “experimentar

una sensación más o menos molesta, semejante a la que resultaría si por ella bulleran o corrieran hormigas”.

- **Quemante** (Del ant. part. act. de quemar): Es un adjetivo y significa “que quema. Por el verbo quemar (del lat. cremāre), entendemos la acción de “abrasar o consumir con fuego, calentar mucho; destruir por la acción de una corriente eléctrica o de una tensión de calor excesivo”.

- **Interno**: (Del lat. internus). Es un adjetivo y significa “interior”.

- **Tirante**: Es un adjetivo con el que se significa “tenso”. Con el verbo tirar expresamos la acción de “estirar o extender”.

- **Punzante**: Es un adjetivo con el que nos referimos a “que punza”. Con el verbo punzar (del lat. *punctiāre, de punctus) nos referimos a “herir con un objeto puntiagudo; pinchar, zaherir”.

- **Opresivo** (Del lat. opprimere): Es un adjetivo con el que significamos aquello “que oprime” y nos referimos al utilizar el verbo oprimir a “ejercer presión sobre algo”.

- **Cólico**: (Del lat. colicus, y este del gr. κωλικός, der. de κῶλον, colon). Es un adjetivo que significa “perteneciente o relativo al colon”. Nos referimos con ello a un “acceso doloroso, localizado en los intestinos y caracterizado por violentos retortijones, ansiedad, sudores y vómitos” o “cólico pasajero determinado por indigestión y caracterizado por vómitos y evacuaciones de vientre, que resuelven espontáneamente la dolencia”.

- **Escozor**: Es una sensación dolorosa, como la que produce una quemadura.

- **Frialdad**: Es una sensación que proviene de la falta de calor.

- **Calor** (Del lat. calor, -ōris): Sensación que se experimenta ante una elevación de temperatura.

- **Difuso** (Del lat. diffūsus): Es un adjetivo que significa “ancho, dilatado”.

4.1.2. Criterios de selección

Pacientes con EP de cualquiera de los grupos:

Criterios de inclusión

1. Edad igual o superior a 30 años.
2. Ambos sexos.
3. Con diagnóstico de EP idiopática
4. Tener un cuidador principal estable
5. Haber otorgado por escrito el consentimiento informado para participar en el estudio. (Ver anexo 1)

Criterios de exclusión

1. No cumplir con algún criterio de inclusión.
2. Comorbilidad médica o psiquiátrica que implica una adecuada evaluación de la EP.

4.1.3 Criterios diagnóstico para las enfermedades en estudio

Los pacientes incluidos en el estudio han sido aquellos con un diagnóstico "de novo" o establecido de enfermedad de Parkinson idiopática según los criterios diagnósticos del *Brain Bank of London*, en estadios I a IV.

4.1.4 Programa de seguimiento

En el diagrama del estudio se reflejan las visitas y evaluaciones del estudio (tabla 2).

El estudio incluye pacientes participantes en el Estudio longitudinal de aspectos clínicos y psicosociales en la Enfermedad de Parkinson (ELEP), uno de los proyectos del Programa del *Consortio Español para la Enfermedad de Parkinson* y pacientes seleccionados para este estudio provenientes del Hospital Internacional Xanit de Benalmádena.

4.1.4.1. Visita de Pre-Selección

Se ha obtenido la historia neurológica y los datos demográficos de pacientes consecutivos diagnosticados de enfermedad de Parkinson según los criterios previamente definidos, desde una consulta específica de trastornos del movimiento:

- Obtener el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio antes de llevar a cabo ningún procedimiento específico del mismo,
- Establecer el estadiaje de la enfermedad mediante la administración de la escala de Hoehn &Yahr,
- Criterios diagnósticos de selección según corresponda al grupo de estudio,
- Ajuste o inicio del tratamiento que esté indicado según guías de buena práctica clínica.

4.1.4.2. Visitas basales (Visita de Selección)

En la visita de selección se siguió el mismo protocolo usado en el ELEP que se resumen a continuación:

- Verificación de los criterios diagnósticos de selección según corresponda al grupo de estudio
- Datos demográficos del paciente
- Datos históricos de la enfermedad
- Datos históricos del tratamiento
- Peso y talla
- Administración de la Escala Hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS) (autoaplicada)
- SCOPA-Autonómica
- EVA intensidad de dolor
- Calidad de vida: EuroQoL
- Cognición: SCOPA-Cognición
- Aspectos motores: SCOPA-Motor
- Complicaciones psiquiátricas: PPRS Modificada

- Estadío: Clasificación de Hoehn & Yahr
- Cuestionario sobre dolor

Como se comentó previamente al subgrupo específico (prospectivo) se le ha efectuado un estudio sudomotor (habitación de la respuesta sudomotorica simpática a estímulos dolorosos repetidos) simultáneamente con la escala analógica del dolor para compararlos con los pacientes del estudio retrospectivo.

Tabla 2: Resumen de las evaluaciones

Visitas del Estudio	Grupo retrospectivo -ELEP	Grupo prospectivo-SNA	Grupo prospectivo-FL-Dolor
Evaluaciones			
Obtención del consentimiento informado	X	X	X
Datos sociodemográficos	X	X	X
Datos históricos de la enfermedad	X	X	X
Datos históricos del tratamiento	X	X	X
Peso y talla	X	X	X
Escala Depresión HADS	X	X	X
SCOPA-Autonómica	X	X	X
EVA Frecuencia, EVA intensidad	X	X	X
EuroQoL	X	X	X
SCOPA-Cognición	X	X	X
SCOPA-Motor	X	X	X

PPRS Modificada	X	X	X
Clasificación de Hoehn & Yahr	X	X	X
Cuestionario sobre dolor		X	X
Estudios autonómicos		X	

4.1.5 Procedimiento de asignación a los grupos

En este estudio prospectivo han participado 21 pacientes, correspondientes al Área de Neurociencias del Hospital Internacional Xanit - Servicio de Neurología- Unidad de Trastornos del Movimiento y los datos correspondientes a 387 pacientes participantes en el Estudio ELEP así como los 4 mixtos.

Los pacientes participantes se han incluido siguiendo un método de muestreo consecutivo.

Para ello, desde el inicio del estudio en el hospital y hasta completar el reclutamiento, el investigador doctoral y/o director de tesis responsables han llevado a cabo un registro de los pacientes atendidos en su consulta que potencialmente podrían ser asignados a uno de los grupos del estudio.

El periodo de inclusión en el hospital ha sido de 6 meses durante los cuales se ha seguido el procedimiento descrito.

4.1.6. Periodos de pre-inclusión, inclusión y seguimiento

4.1.6.1. Periodo de pre-inclusión

Todos los pacientes han sido tratados con fármacos dopaminérgicos a criterio médico, ya sea en monoterapia o en terapia asociada, según criterios de buena práctica clínica.

Todos los pacientes que han aceptado participar han cumplido con los criterios de pre-selección y han realizado la Visita Basal. La inclusión del paciente en este

periodo, ha conllevado de manera imprescindible la realización de los siguientes procedimientos:

- Obtención del Consentimiento Informado por escrito.
- Comprobación de los criterios de selección.
- Ajuste o inicio del tratamiento que esté indicado.

4.1.6.2. Periodo de inclusión

Se han clasificado básicamente a los sujetos en diferentes sub-estudios o categorías.

- Visita Basal:

- Obtención de los datos sociodemográficos, historial clínico y anamnesis neurológica
- Establecer el estado motor del paciente.
- Establecer el grupo en el que se incluirá el paciente según el resultado de las exploraciones.
- Confirmación de los criterios de selección (según proceda según el grupo al que quede asignado el paciente)
- Administración de las escalas y cuestionarios.
- Registro de los tratamientos.

4.1.7. Determinación del tamaño muestral

En el estudio han participado 407 pacientes diagnosticados de EP según criterios del banco de cerebros de la UK Parkinson's Disease Society³² repartidos en los diferentes grupos pertenecientes al Estudio longitudinal de pacientes con Enfermedad de Parkinson (ELEP) y al estudio prospectivo del Dolor. Se establecen de este modo los grupos que se describen en la tabla 3.

³² Hughes A. J., Daniel S. E., Kilford L., Lees A. J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181-184

Tabla 3. Distribución de los Pacientes

Tipos de grupos	(Grupo retrospectivo-ELEP)	(Grupo prospectivo-SNA)	(Grupo prospectivo-FL-Dolor)
TOTALES POR GRUPO	387	4	25
TOTAL GLOBAL			407

(4 son comunes al Grupo Retrospectivo-ELEP y al Grupo Prospectivo FL-Dolor, de los 25 pacientes del Grupo Prospectivo FL-Dolor 5 pacientes han participado en el ELEP y por tanto la suma total corresponde a $387+20=407$).

4.1.8. Tipo de diseño

Estudio multicéntrico, observacional, transversal, con evaluación única.

4.2. Instrumentos de evaluación

Se ha elaborado documentación específica con instrucciones generales para el investigador de doctorado y el director del doctorando en administración de los cuestionarios de **evaluación única**. Los instrumentos de evaluación han sido los mismos que se establecieron en el ELEP para todos los subgrupos.

4.2.1. Autoevaluación por el paciente

- Depresión/Ansiedad: Escala Hospitalaria de depresión y ansiedad (HADS)
- Disfunción autonómica: SCOPA-Autonómica
- Dolor: EVA Frecuencia

- Calidad de vida: EuroQoL
- Cuestionario sobre dolor

4.2.2. Evaluación por el investigador

- Datos demográficos del paciente
- Peso y talla
- Cognición: SCOPA-Cognición
- Complicaciones psiquiátricas: PPRS Modificada

-Supervisión y orientación de la correcta cumplimentación de la autoevaluación.

4.2.3. Evaluación por el director del investigador

- Datos históricos de la enfermedad
- Datos históricos del tratamiento
- Aspectos motores: SCOPA-Motor
- Estadío: Clasificación de Hoehn & Yahr
- Estudios autonómicos

4.2.4. Descripción de las escalas y datos

4.2.4.1. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) es una escala diseñada para detectar síntomas de depresión y ansiedad durante la semana anterior a la evaluación, en pacientes con problemas médicos no psiquiátricos (Bjelland, Dahl, Haug & Neckelmann, 2002). Es útil como instrumento inicial de evaluación en contextos hospitalarios y asistenciales, aunque no permite una evaluación precisa del síndrome depresivo. La evaluación de la depresión se limita básicamente a los síntomas de anhedonia, excluyendo la evaluación de síntomas somáticos. Es una escala de autoevaluación. Contiene 14 afirmaciones referidas a síntomas de

depresión y ansiedad, cuya frecuencia o intensidad ha de ser evaluada en una escala Likert de 0 a 4 puntos (valorables de 0 a 3). Una puntuación por debajo de 11 es indicativa de normalidad.

La escala HADS se administra únicamente en la visita basal.

4.2.4.2. SCOPA-Autonómica

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease–Autonomic symptoms (SCOPA-AUT) evalúa los síntomas autonómicos en la EP (Visser, Marinus, Stiggelbout & Van Hilten, 2004) mediante 25 ítems que exploran las siguientes áreas: gastrointestinal, urinaria, cardiovascular, termorregulación, pupilomotora y disfunción sexual. Los ítems se puntúan de 0 (nunca) a 3 (con frecuencia), aunque las áreas urinaria y sexual incluyen además las opciones “uso de catéter” y “sexualmente inactivo”, respectivamente. Cuenta con un estudio de validación en español (Rodríguez-Blazquez, Forjaz, Frades-Payo, Pedro-Cuesta & Martínez-Martin, 2010).

En el estudio de validación original (Visser et al., 2004), los índices de consistencia interna y la fiabilidad entre observadores y test-retest fueron altos para la puntuación total de la escala y moderados para algunos de los ítems y regiones. Los índices de validez discriminativa mostraron que los pacientes con EP tuvieron significativamente más síntomas autonómicos que los controles y que la puntuación total de la escala aumentó en función de la gravedad y la progresión de la EP determinadas por HY (Visser et al., 2004; Verbaan et al., 2007). Esta tendencia aparece también al analizar individualmente las diversas áreas, excepto en la de disfunción sexual. También se encontraron puntuaciones más altas en los grupos de mayor edad y los que tomaban mayores dosis de medicación dopaminérgica (Verbaan et al., 2007). Sin embargo, la escala no guarda correlación con las pruebas electrofisiológicas de síntomas autonómicos (Papapetropoulos, Argyriou & Chroni, 2006).

4.2.4.3. EVA frecuencia

Las escalas visuales analógicas o “Visual Analogue Scale” (VAS) fueron empleadas inicialmente en la valoración del estado de ánimo en Psicología. Dada su simplicidad y su teórica facilidad de cumplimentación fueron rápidamente adaptadas para la medición de la intensidad del dolor.

La EVA consiste en una línea de 10 cm. con dos extremos de intensidad (no dolora dolor extremo). El paciente hace una marca en la línea que representará el nivel de intensidad del dolor.

Se debe anotar la medida en mm. recomendándose la línea entre 0 y 100 mm.

La EVA ha demostrado sensibilidad asociada al estado general, en no cáncer, ambulatoriamente o en ingresados, en estrés psicológico, en medidas globales de calidad de vida.

Sólo hay una diferencia del 15% entre la valoración subjetiva del paciente y la opinión del personal observador sanitario.

4.2.4.4. EuroQoL

El cuestionario EuroQol (EuroQol Group, 1990) es relativamente sencillo de cumplimentar, por lo que puede ser respondido directamente por el paciente sin necesidad de ayuda de personal sanitario y sin restar tiempo de consulta, y ha sido desarrollado teniendo en cuenta perspectivas de análisis de coste.

El cuestionario EuroQol consta de dos partes, cuyos resultados independientes se combinan en una puntuación global. La primera parte está constituida por varias preguntas referidas a distintos ámbitos que conforman la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Cada pregunta tiene varias opciones de respuesta, ordenadas en función del mayor o menor nivel de CVRS que reflejan. La segunda parte de la escala es un "termómetro" (realmente, una escala analógica visual) numerado del 0 al 100 en el que el paciente debe situar cuál

crea que es su CVRS en ese momento, considerando 0 el estar muerto y 100 el mejor nivel imaginable de CVRS. El nivel que indique el paciente en ese "termómetro" es dividido por cien y ajustado en función de los valores que la población general atribuye a distintas situaciones.

Así, por ejemplo, el rango de valores globales posibles de la escala EuroQol para la población española oscila entre 1 (máxima calidad de vida) y -0,1304. Los valores comprendidos entre 0 y -0,1304 corresponden a la calidad de vida en las situaciones que la población general española considera que son peores que la muerte. Como esa valoración depende del entorno cultural (distintas poblaciones pueden percibir de manera distinta qué es peor que la muerte), el rango de la escala debe ser ajustado para cada población concreta en la que se vaya a usar.

4.2.4.5. Datos demográficos del paciente

A) Número de años de educación: Se pone el número total de años que ha estudiado.

B) Indicación de la forma de vida en la comunidad, o sea, dónde vive el paciente: en una institución, en su domicilio, en casa de un familiar.

C) Habitat: Rural (menos de 2.000 personas); Intermedio (2.001-10.000 personas); Urbano (> 10.000 personas).

4.2.4.6. Datos históricos de la enfermedad

Se indica que marque con una cruz o especifique la información solicitada.

A) Se considera el año de inicio de la EP, al año de inicio de los síntomas.

B) En el apartado siguiente se exponen posibles factores de interés en relación con la EP. Se debe detallar cuál, si se conoce, en caso de que se trate de un pesticida.

4.2.4.7. SCOPA-Cognición

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease–Cognition (SCOPA-COG) es una

escala específica para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP (Van Hilten, Van Der Zwan, Zwinderman & Roos, 1994; Martínez-Martín, Frades-Payo, Rodríguez-Blázquez, Forjaz, & De Pedro-Cuesta, 2008) que consta de 10 ítems agrupados en cuatro dominios: memoria, atención, funciones ejecutivas y función visuoespacial. La puntuación máxima es de 43 (a mayor puntuación, mejor estado cognitivo).

Esta escala ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas en los estudios completados hasta la fecha (Marinus et al., 2003; Verbaan et al., 2007; Carod-Artal, Martínez-Martin, Kummer & da Silveira Ribeiro, 2008; Martínez-Martín et al., 2008). Presenta valores de aceptabilidad, consistencia interna y fiabilidad test-retest mayores que los de otras escalas inespecíficas de valoración del estado cognitivo (Marinus et al., 2007). Los datos de validez convergente ponen de manifiesto una estrecha asociación con escalas de objetivo similar (CAMCOG, MMSE) y una correlación moderada con escalas de evaluación de la EP (HY, CISI-PD) (Marinus et al., 2007; Carod-Artal et al., 2008; Martínez-Martín et al., 2008). Se ha comprobado que permite discriminar entre pacientes con EP con y sin demencia (según puntos de corte de la escala CAMCOG) (Marinus et al., 2007), entre pacientes y controles y entre pacientes con y sin alteraciones cognitivas evaluadas a través del MMSE (Verbaan et al., 2007), y entre pacientes agrupados por su nivel de gravedad (clasificación HY y CISI-PD) (Carod-Artal et al., 2008; Martínez-Martín et al., 2008). Por último, se estima que un cambio de entre 6,5 y 9 puntos en la puntuación total puede representar un cambio real y constituye la mínima diferencia importante (Carod-Artal et al., 2008).

Por tanto, la escala SCOPA-COG es un instrumento válido y fiable de evaluación global de las alteraciones cognitivas en pacientes con EP. Sin embargo, no es un instrumento de detección, sino evaluativo (Marinus et al., 2003).

4.2.4.8. SCOPA-Motor

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Motor (SCOPA-M) es una escala derivada de la Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES) (Rabey et al., 1997). Se

compone de 21 ítems, divididos en tres secciones (exploración motora, actividades de la vida diaria y complicaciones motoras), que se puntúan de 0 (normal) a 3 (grave) (Marinus et al., 2004). La aplica un evaluador.

Los parámetros de aceptabilidad han resultado satisfactorios, aunque la sección de complicaciones motoras presenta un efecto suelo. La consistencia interna es adecuada, si bien la correlación ítem-total resultó baja en algunos ítems de exploración motora (Marinus et al., 2004; Martínez-Martín, et 2006). La fiabilidad entre evaluadores y test-retest resultó satisfactoria en el estudio original (Marinus et al., 2004). La escala ha mostrado precisión y una validez convergente satisfactoria con las escalas HY, SES, UPDRS y Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD) (Marinus et al., 2004; Martínez-Martín, et 2006-25). La validez discriminativa en relación con los niveles de gravedad de la EP también resultó adecuada (Marinus et al., 2004, Martínez-Martín, et 2005; Martínez-Martín, et 2006; Martínez-Martín, Rodríguez-Blázquez, Forjaz & de Pedro, 2009).

Su principal ventaja, además de la calidad de sus atributos psicométricos, es la facilidad de administración.

4.2.4.9. PPRS Modificada

La Modified Parkinson's Psychosis Rating Scale (MPPRS) evalúa el contenido, el tipo, la gravedad y la frecuencia de manifestaciones psicóticas de la EP, así como su impacto en la vida diaria, a través de la entrevista con el paciente y un informante (26). Está compuesta por seis ítems: alucinaciones visuales, delirios/identificación errónea, ideación paranoide, trastornos de la ensoñación, confusión y preocupación sexual. Los ítems se puntúan de 1 (ausente) a 4 (síntomas graves).

Los valores de consistencia interna y fiabilidad entre observadores fueron satisfactorios en el estudio original (Friedberg, Zoldan, Weizman & Melamed, 1998), en el que, además, se probó su sensibilidad al cambio tras el tratamiento farmacológico. La fiabilidad test-retest fue pobre o moderada. La escala mostró

una correlación moderada o alta con otras escalas de evaluación de trastornos psicóticos no específicas para la EP.

La utilidad de la MPPRS se debe a que es específica para pacientes con EP, a su brevedad y a su capacidad para detectar cambios. Sin embargo, recoge solo una parte de la variedad de manifestaciones psicóticas de la EP y, por el contrario, incluye síntomas que no son propiamente psicóticos (preocupación sexual, confusión, alteraciones de la ensoñación). Además, las opciones de respuesta mezclan diferentes aspectos (gravedad, frecuencia, etc.) que pueden inducir a confusión.

4.2.4.10. Escala de Hoehn & Yahr

Esta escala nos permite evaluar la severidad del trastorno, evaluado mediante una serie de estadios (Hoehn & Yahr, 2001). El estadio de la EP se valora en un intervalo de 0 a 5, de menor a mayor progresión respectivamente.

Elaborada hace más de 40 años para facilitar una evaluación global (función motora y avance de la enfermedad) del paciente con EP de manera simple y descriptiva (3). La versión original consta de seis niveles, que van del estadio 0 (el paciente no presenta signos de enfermedad) hasta el 5 (el paciente necesita silla de ruedas o permanece en cama si no tiene ayuda). En la UPDRS se incluyó una versión de ocho niveles (estadios 0, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4 y 5) (Fahn, Jenner, Marsden & Teychenne, 1987).

La escala de Hoehn & Yahr (HY) es un estándar de referencia para la validación de otras escalas para la EP, aunque tiene importantes limitaciones. Las principales se deben a su comportamiento no lineal en la valoración del avance de la enfermedad y a ambigüedades en la definición de los estadios, con mezcla de manifestaciones motoras y discapacidad (Goetz et al., 2004).

Sus propiedades psicométricas se han establecido solo parcial e indirectamente. En este sentido, no existen datos sobre su fiabilidad test-retest, aunque la

fiabilidad entre observadores ha resultado ser de moderada a buena (Geminiani, 1991; Ginanneschi, 1988). Son satisfactorios los datos de validez convergente con otras escalas de discapacidad y signos motores de la EP (Helly et al., 1993; Martínez-Martín, 1994; Van Hilten et al., 1994), así como con medidas de CVRS (Jenkinson, Fitzpatrick, Peto, Greenhall & Hyman, 1997; Welsh, 2003). También se ha demostrado su correlación con los resultados de neuroimagen funcional (Robeson, DaM & Margouleff, 1995; Staffen, Mair, Unterrainer, Trinkka & Ladurner, 2000).

La versión modificada de ocho niveles muestra una aceptabilidad satisfactoria y una correlación moderada o alta con otras medidas de la EP (Martinez-Martin & Forjaz, 2006a; Martinez-Martin & Forjaz, 2006b). Puede utilizarse como anclaje externo para analizar la validez discriminativa, la sensibilidad al cambio y la interpretabilidad de otras escalas (Martinez-Martin, Prieto & Forjaz, 2006). Aunque estudios recientes han aportado información sobre sus datos psicométricos (Martinez-Martin & Forjaz, 2006a; Martinez-Martin & Forjaz, 2006b; Martinez-Martin et al., 2006), se recomienda la utilización de la versión original de seis niveles (Goetz et al., 2004).

El estadio de la EP se evalúa en la visita basal.

4.2.4.11. Cuestionario sobre el dolor³³

Para la identificación, clasificación y análisis del dolor, se usa un cuestionario de 24 preguntas utilizado por un grupo investigador de Santos-García et al. (2011).

Con este cuestionario se evalúa la fenomenología del dolor. En el mismo se incorpora una lista de tipos de dolor que ya han sido definidos en la descripción del estudio (palpitante, adormecimiento/entumecimiento, acorchamiento/hormigueo, quemante, interno, tirante, punzante, opresivo, cólico, escozor, como una descarga o

³³ Este trabajo se diseñó antes de la aparición de la primera escala de dolor en la enfermedad de Parkinson. En ese estudio experimental se tomó como base este cuestionario al no existir esta prueba específica. En junio del año 2015 ha sido publicado un artículo (Chaudhuri et al., 2015) que recoge la validación de la misma.

una corriente eléctrica, frialdad, calor, difuso), cuyo interés por la tipología y frecuencia de aparición es característica y destaca la particularidad de nuestro estudio.

4.2.4.12. Estudios autonómicos

Los estudios autonómicos se han realizado en un laboratorio especialmente dedicado al estudio de funciones vegetativas (Unidad de Neurofisiología del Sistema Nervioso Autónomo, CIMES), en un entorno tranquilo con temperatura y humedad controlada, durante la mañana, después de un desayuno ligero sin ingestión de cafeína o xantinas y en ausencia de consumo de alcohol o tabaco 24 horas antes de las pruebas. Los estudios han sido aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, Hospital Vithas Xanit Internacional de Benalmádena (Málaga) y realizados con consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Para el estudio de la respuesta autonómica se ha monitorizado de forma continua:

- la presión arterial sistólica, media y diastólica
- el latido a latido (Nexfin de Bmeye)
- el ECG en DII (ECG-DA100) para análisis de frecuencia cardiaca instantánea y de intervalos y segmentos ECG.
- el flujo y volumen respiratorios, tiempo inspiratorio y espiratorio y frecuencia respiratoria instantánea (RSP100C)
- la resistencia galvánica cutánea (GSR-EDA 100C).

Los datos han sido procesados a 1 KHz por medio de convertidor AD/DA de Biopac Systems Inc. y almacenados en ordenador. El análisis de la señales se ha realizado por medio de Acqknowledge de Biopac y exportación a entorno Matlab (MathWorks, Natick, MA, USA). Para el estudio de flujo simpático y parasimpático se han analizado los datos en el dominio del tiempo y la frecuencia utilizando algoritmos de transformadas de Wigner Ville para respuestas ultracortas (desarrollada por el Departamento de Arquitectura de Computadores de la UMA), y transformadas rápida de Fourier y de análisis de Autoregresión para respuestas

de larga duración (desarrolladas por el Departamento de Biofísica de la Universidad de Kuopio en Finlandia). Se ha trabajado sobre variabilidad de los intervalos RR en ECG (respuesta simpática y parasimpática cardíaca), variabilidad de valores absolutos de presión arterial sistólica (respuesta simpática cardíaca) y de presión arterial diastólica (respuesta simpática periférica).

- **Protocolo experimental**

En cada paciente se ha seguido el siguiente protocolo:

Reposo

El paciente permaneció en posición sentada y se registraron los parámetros autonómicos y respiratorios previamente mencionados durante un periodo de reposo de 15 minutos.

Paradigmas de percepción del dolor en sí mismo

Respuesta al frío cutáneo (cold pressor test; CPT).

Este test es de uso habitual en los laboratorios de Sistema Nervioso Autónomo (Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management, Low and Bennaroch eds. 2009, Wolters Kluwer). Después de un periodo de reposo de 5 minutos el paciente introducía la mano derecha en agua helada (0-4 C°) durante 240 segundos dejando posteriormente un periodo de reposo de 10 minutos. Se estudiaron y compararon los cambios intra e interindividuales de respuesta promedio de parámetros autonómicos producidos antes, durante y después de la estimulación de los termociceptores cutáneos.

Respuesta a la contracción isométrica (Hand grip)

Este test es de uso habitual en los laboratorios de Sistema Nervioso Autónomo (Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management, Low and Bennaroch eds. 2009, Wolters Kluwer). Después de un periodo de reposo de 5 minutos el paciente realizó una contracción isométrica en

dinamómetro durante 240 segundos a un tercio de la fuerza voluntaria máxima dejando posteriormente un periodo de reposo de 10 minutos. Se estudiaron y compararon los cambios intra e interindividuales de respuesta promedio de parámetros autonómicos producidos antes, durante y después de la estimulación de los termo nociceptores musculares.

Respuesta a la estimulación nociceptiva cutánea

Este test es de uso habitual en los laboratorios de Sistema Nervioso Autónomo (47). Después de un periodo de reposo de 5 minutos se estimuló la superficie dorsal de la mano derecha mediante pulsos mono polares cuadrados catódicos utilizando un estimulador eléctrico (DS7A de Digitimer). Para determinación de umbrales nociceptivos se aplicaron trenes de 10 pulsos de 100 ms con un intervalo interestímulo de 500 ms a intensidades progresivamente crecientes. Después de cada tren el paciente definió la intensidad de la sensación nociceptiva con un rango de 0 a 100. Se compararon los umbrales nociceptivos intra e inter individuales de respuesta promedio. Posteriormente se estimuló con trenes de 20 estímulos de 100 ms con un intervalo inter estímulos de 500 ms e intensidad del 80 % de la respuesta considerada máxima. Se estudió la respuesta autonómica intra e interindividual antes durante y después de la estimulación nociceptiva.

4.3. Tratamiento de datos y análisis estadístico

4.3.1. Monitorización y cierre del estudio

Al finalizar el reclutamiento se ha llevado a cabo una visita de monitorización de cierre del estudio en el centro. Durante la misma se ha procedido a confirmar en la historia clínica de los pacientes incluidos los datos correspondientes a las variables demográficas y diagnósticas, así como la ausencia y calidad de los datos recogidos.

4.3.2. Datos descriptivos

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables clínicas y sociodemográficas del total de la muestra, estratificado por los diferentes grupos de pacientes (**ELEP**, **SNA** y **FL-Dolor**) y se han obtenido las siguientes características (tabla 4).

Tabla 4. Características sociodemográficas de los pacientes³⁴

Variable	N	%	Variable	N	%
Sexo			Edad	407	
Hombres	216	53,1	30-65 años	192	47,17
Mujeres	191	46,9	> 65 años	215	52,82
Estado civil			Actividad		
Casado/a	327	80,3	Jubilado/pensionista	251	61,7
Soltero/a	31	7,6	Ama de casa	84	20,6
Viudo/a	38	9,3	Trabajando (cuenta propia o ajena)	53	13
Divorciado/a-separado/a	11	2,7	Otra	19	4,7
Forma de vida			Tipo de hábitat		
Vive en su casa	392	96,3	Urbano	358	88
Institucionalizado/a	11	2,7	Rural	39	9,5
Vive en casa de un familiar	4	1,0	Intermedio	10	2,5

La edad media de los pacientes es de 65,01 años (N del Grupo total³⁵=407).

³⁴ Se han incluido los datos sociodemográficos de los pacientes del Grupo Retrospectivo ELEP y del Grupo Prospectivo-FL Dolor, en total 407. Se han excluido la valoración de estos datos en los mismos pacientes del Grupo Prospectivo FL-Dolor que ya habían participado en el ELEP (un total de 5) para evitar la duplicidad.

³⁵ Gt: grupo total

La distribución por edad de las personas con EP es la siguiente (tabla 5):

Tabla 5. Distribución por edad y sexo de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Edad	Masculino		Femenino	
	N	%	N	%
30-39	4	1,85	4	2,09
40-49	16	7,40	12	6,29
50-59	46	21,30	46	24,08
60-69	60	27,78	51	26,70
70-79	70	32,41	67	35,08
80-89	19	8,80	11	5,76
90 o más	1	0,46	0	0
Total	216	100	191	100

Gt:407

Se han utilizado medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas.

El análisis estadístico se ha realizado mediante programa de cálculo estadístico SPSS versión 22.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Análisis e interpretación de los resultados

Se incluyeron a 407 pacientes (53,1% hombres; 46,9% mujeres) con diagnóstico de EP (tabla 4). La edad media de la muestra fue de $65,01 \pm 11,1$ años (rango: 30-90). Habitaba en medio urbano el 88%, y el 9,6% en medio rural; el 96,3% vivía en su propio domicilio y el 2,7% estaba institucionalizado; el 80,3% estaba casado, el 9,3% era viudo y el 7,6% soltero; el 61,7% estaba jubilado, el 13% continuaba trabajando y el 20,6% era ama de casa (tabla 4). La edad de inicio de la EP fue de $57,9 \pm 11,9$ años. La duración media de la EP es de 7,07 años.

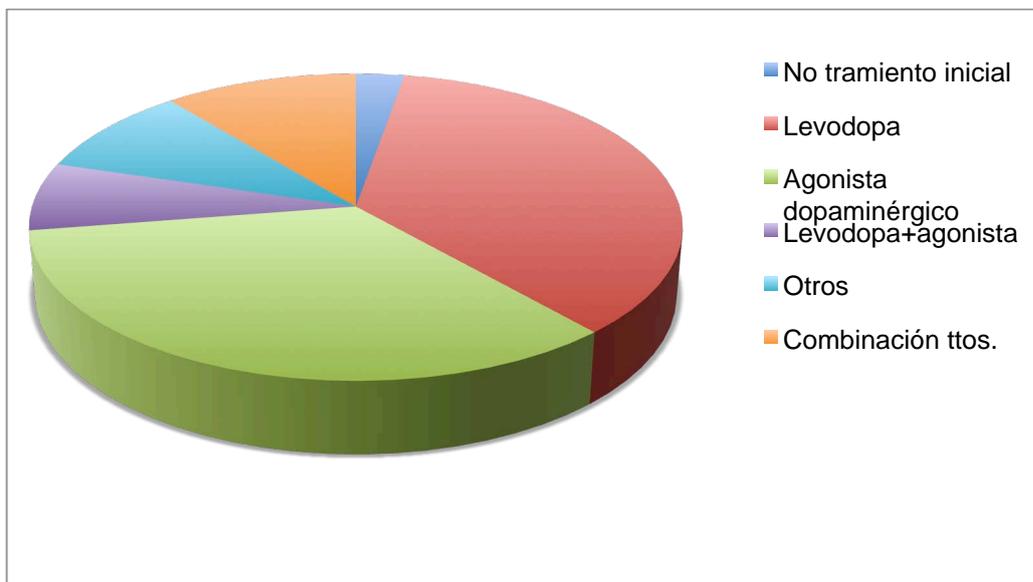
Su distribución, según HY, fue la siguiente: estadio 1, 23,8%; estadio 2, 49,4%; estadio 3, 20,4%; estadio 4, 4,7%; estadio 5, 0,7%. Hemos observado en el tratamiento inicial de los pacientes parkinsonianos las siguientes frecuencias: con levodopa (35,4%), seguido de agonistas dopaminérgicos (33,7%), de combinación de tratamientos (10,8%), de otros tratamientos (9,3%) y en último lugar, con levodopa más agonista (7,1%) (tabla 6; gráfico 1).

Tabla 6. Tratamiento de inicio de la enfermedad de Parkinson

	N	%
Válido No trat inicial	11	2,7
Levodopa	144	35,4
Agonista dopam	137	33,7
Levodopa+agonista	29	7,1
Otros	38	9,3
Combinación tratamientos	44	10,8
Total	403	99,0
Perdidos Sistema	4	1,0
Total	407	100,0

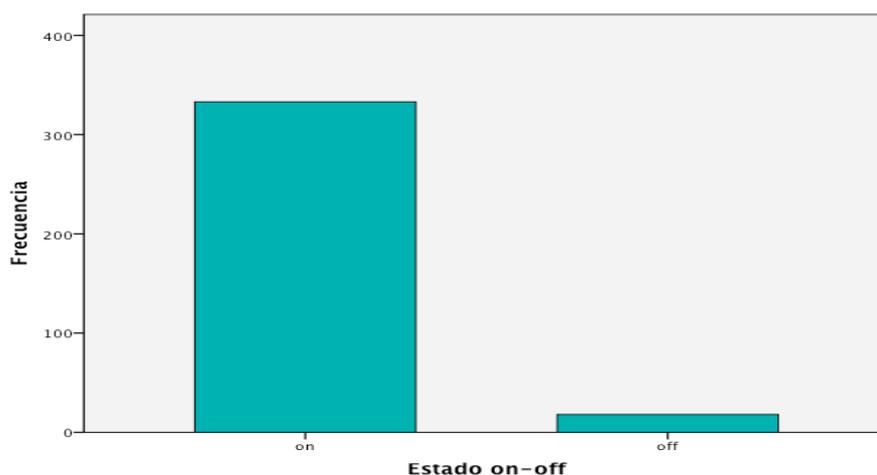
Gt: 407

Gráfico 1. Tratamiento de inicio de la enfermedad de Parkinson



Con respecto a la situación motora al inicio de los pacientes con EP en el momento de la primera evaluación hemos asumido que los no fluctuantes se encontraban en situación “on” mientras que los fluctuantes podían estar en “on” u “off” según consta en el protocolo de estudio. Según eso, el 81,8% se encontraba en situación on y el 4,4% en situación off, con una pérdida del 13,8% que no han podido ser valorados (n=351; nv: 56). (Gráfico 2)

Gráfico 2. Estado en on-off durante la primera evaluación



En la tabla 7 se muestra que en más del 50% (56,31%) de los pacientes se han encontrado síntomas no motores. Los más frecuentes han sido la alteración de la memoria inmediata (96,5%), seguida de la nicturia (84,1%) y con menor

frecuencia, ansiedad (36,8%), mareos al estar algún tiempo de pie (34,5%) y depresión (22,3%).

Tabla 7. Síntomas no motores en pacientes con EP

Síntomas no motores	Frecuencia	(%)
Alteración de la memoria inmediata	393	96,5
Depresión	91	22,3
Ansiedad	187	36,8
Nicturia	343	84,1
Mareos al levantarse	184	45,5
Mareos al estar de pie algún tiempo	143	34,5
Sialorrea	216	52,7
Estreñimiento	249	60,9
Dolor/Malestar	259	73,5
	N=407	\bar{x} : 56,31

La alteración de la memoria inmediata es habitual en los pacientes evaluados, encontrándose un frecuencia del 96,5% (punto de corte para la subescala de memoria verbal inmediata en 3/5³⁶). El ítem que nos ha valido para su evaluación es parte de la subescala "Memoria y aprendizaje" (Recuerdo verbal) de la SCOPA-COG y, habitualmente, se aplica, puntúa e interpreta como un componente de esa subescala. Hasta el momento nadie ha demostrado este hallazgo. Hemos considerado que ese componente aislado es útil para lo que queremos comprobar.

La depresión se presenta en un 22,35% de los pacientes parkinsonianos (punto de corte ≥ 9) y la ansiedad en un 36,8% de los pacientes (≥ 8 para ansiedad). Se ha utilizado la Escala Hospitalaria de Depresión y Ansiedad de Hamilton. La SCOPA-AUT se ha usado para evaluar los síntomas no motores como nicturia (84,1%) , mareos al levantarse (45,5%) y al estar de pie algún tiempo (34,5%) y, el estreñimiento (60,9%). El Dolor/malestar ha sido evaluado con la EQ-5D y se

³⁶ Hemos tomado como punto de corte 3= 6-7 palabras correctas. La puntuación general es la siguiente: 10 correctas = 5; 8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3; 5 correctas = 2; 4 correctas = 1; < 3 = 0. Los puntos que hemos establecido de forma arbitraria son los siguientes: (4/5) 9 y 8 podrían interpretarse como dudosa y leve, respectivamente, (3/5) (6-7 correctas) debe corresponder a una alteración ya más segura y leve-moderada. Ningún investigador ha demostrado esto hasta el momento.

ha encontrado una frecuencia del 73,5%. Han sido utilizada una muestra de 407 [382 pacientes del Grupo Retrospectivo ELEP (sin incluir los 5 que forman parte del estudio retrospectivo) + 25 del Grupo Prospectivo FIL-Dolor].

En la tabla 7 encontramos los resultados obtenidos en la valoración de síntomas no motores principales y sobre los que posteriormente estudiaremos su asociación con el dolor (tabla 12). Hemos utilizado la SCOPA-AUT para la evaluación de la sialorrea, disfagia, estreñimiento fecal, tenesmo vesical, nicturia, disfunción sexual, mareo y vértigo (ítem 14), caídas, sudoración excesiva; la SCOPA-COG para evaluar la alteración cognitiva y los trastornos de atención (ítem 4 de la SCOPA-COG); la MMPRS para evaluar las alucinaciones auditivas o visuales, alteraciones de la libido, sueños vívidos; la HADS para evaluar la depresión y ansiedad; la EQ-5D para evaluar el dolor/malestar (ítem 4). Los resultados se obtienen de la muestra del Estudio Retrospectivo ELEP (no incluyendo los 5 pacientes de este estudio y que sí aparecen en el Estudio Retrospectivo FL-Dolor al considerarse los datos más actuales; n= 382) en conjunto con los pacientes del Estudio Retrospectivo ELEP (n=25), es decir, el Gt.

En la tabla 8 se pueden observar la frecuencia de los síntomas no motores en pacientes con EP según sexo en relación con la presencia de ansiedad y depresión (Hombres: ansiedad: 20.39%; depresión: 5,15%. Mujeres: ansiedad: 25.55% y depresión: 17.9%).

Tabla 8. Síntomas no motores en pacientes con EP según sexo (ansiedad y depresión).

Síntomas	Sexo			
	Masculino		Femenino	
	N	%	N	%
Ansiedad	83	20.39	103	25.55
Depresión	21	5.15	32	17.19

P < 0,05 Gt:407

Encontramos una asociación positiva significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y la duración de la EP mediante una correlación de Pearson (r : 0,22; p < 0,05, así como entre el inicio de la enfermedad a una edad temprana y la intensidad de los síntomas depresivos (0,15; p < 0,05). Además, la

sintomatología ansiosa es significativamente peor para los pacientes con EP en edades más tempranas ($r:-0,11$; $p< 0,05$).

En la tabla 9 se observa que los pacientes cuya EP debutó de forma precoz (antes de los 50 años) hubo un predominio de alteración cognitiva en un 88,1%, dolor/malestar en un 70,9%, sialorrea y estreñimiento en un 60,2%: La depresión fue mayor en el grupo de inicio antes de los 50 años que en el de inicio posterior.

Tabla 9. Síntomas no motores según edad de comienzo de la enfermedad

Síntomas no motores	Comienzo antes 50 años n=93		Comienzo a los 50 años o más. n=313	
	No.	%	No.	%
Sialorrea	56	60,2	153	48,8
Disfagia	41	44,8	113	36,1
Estreñimiento	56	60,2	182	58,1
Incontinencia fecal	13	13,9	35	11,1
Tenesmo vesical	40	43,0	140	4,4
Urgencia miccional	42	45,1	179	57,1
Nicturia	35	37,6	150	47,9
Dolor/Malestar	66	70,9	189	60,3
Alteración cognitiva	82	88,1	227	72,5
Alucinaciones auditivas o visuales	5	5,4	40	12,3
Depresión	24	25,8	67	21,4
Ansiedad	55	59,1	131	41,8
Alteraciones de la libido	16	17,2	42	13,4
Disfunción sexual	36	38,7	112	35,7
Mareo o vértigo	45	48,3	138	44,1
Caídas	8	8,6	15	4,8
Sueños vividos	47	50,5	135	43,1
Sudoración excesiva	54	58,1	157	50,2

En la tabla 10 se muestran los estadísticos descriptivos de las escalas utilizadas en el estudio (Gt:407).

Tabla 10. Estadística descriptiva de las escalas utilizadas

Escala	Media	DE	Rango
--------	-------	----	-------

SCOPA-Motor Total	17	10,17	0-56
Exploración motora	8,75	5,49	0-31
Actividades de la vida diaria	5,96	3,87	0-20
Complicaciones motoras	2,18	2,81	0-11
SCOPA-AUT Total	17,53	10,50	0-65
SCOPA-COG Total	23,06	7,35	2-40
MPPRS	1,42	1,83	0-14
Hoehn & Yarh	2,08	0,83	0-5
HADS			
Ansiedad	7,72	5,08	0-38
Depresión	5,60	4,24	0-21
Dolor Total	19,99	23,03	0-100
Fatiga	27,09	28,61	0-100
EuroQoL			
Índice (tarifa)	0,66	0,29	-0,48-1
Escala visual analógica	62,79	20,40	0-100

5.2. Resultados Primarios

5.2.1. Tipos de dolor y su frecuencia en la EP

A continuación vamos a describir los tipos de dolor que se han obtenido en respuesta al ítem 21 del cuestionario sobre dolor (tabla 11).

Tabla 11. Tipos de dolor y frecuencia

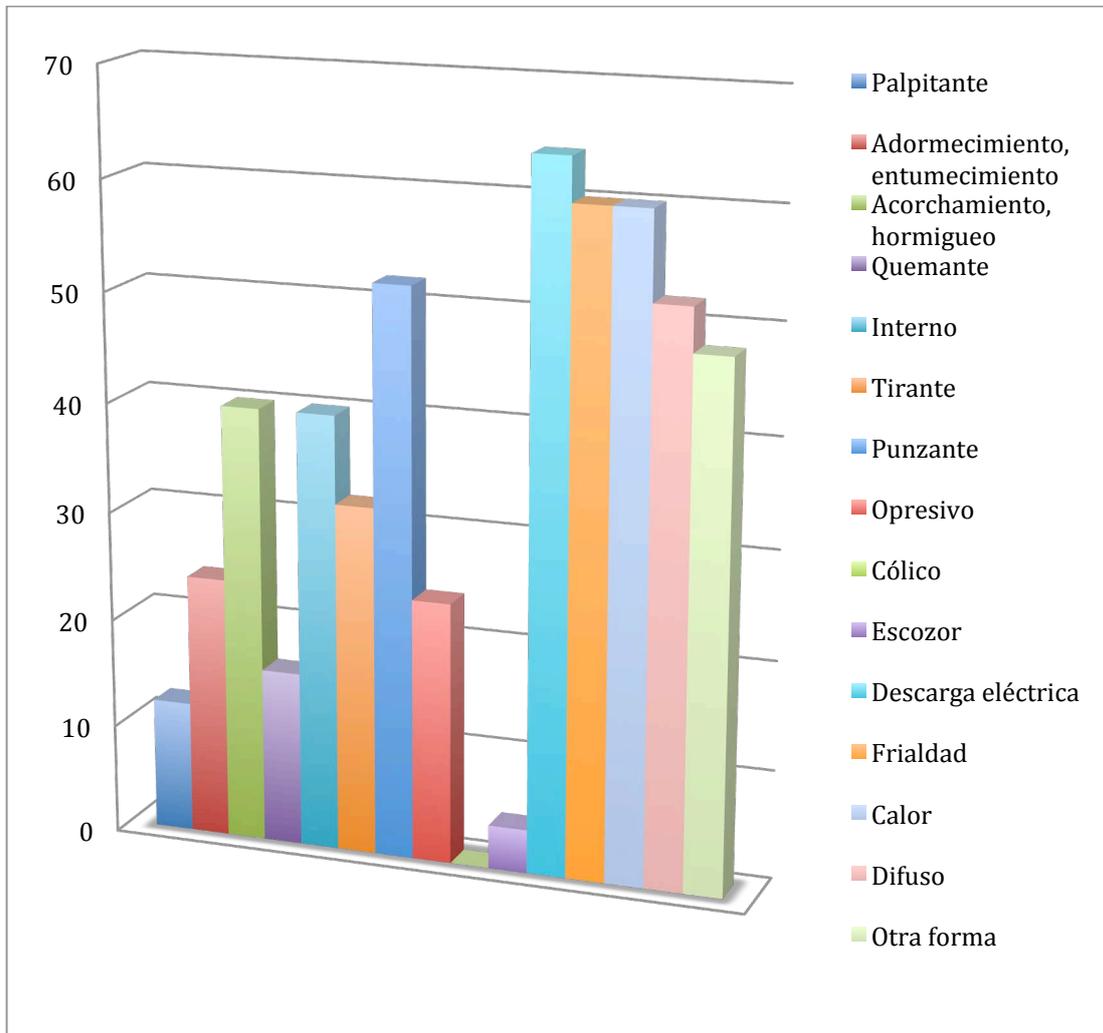
	Difuso	Calor y Frialdad	Palpitante	Escozor	Opresivo	Cólico	Otra forma
N Válidos	25	25	25	25	25	25	25
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0
Media	,52	,60	,12	,04	,24	,00	,48
Mediana	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
Desv. típ.	1,806	1,803	,332	,200	,436	,000	1,806

	Adormecimiento, entumecimiento	Acorchamiento, Hormigueo	Quemante	Interno	Tirante	Punzante	Como una descarga eléctrica
N Válidos	25	25	25	25	25	25	25
Perdidos	0	0	0	0	0	0	0
Media	,24	,40	,16	,40	,32	,52	,64
Mediana	,00	,00	,00	,00	,00	1,00	,00
Desv. típ.	,436	,500	,374	,500	,476	,510	1,800

El dolor que presenta el paciente de EP se percibe con mayor frecuencia como una corriente eléctrica (64%), calor (60%), frialdad (60%), punzante (52%), difuso

(52%), interno (40%), acorchamiento u hormigueo (40%), tirante (32%), adormecimiento o entumecimiento (24%), opresivo (24%), quemante (16%), palpitante (12%), escozor (4%), y otra forma (48%) (Gráfico 3). Estos resultados han sido obtenidos con las respuestas de los pacientes de EP al ítem 21 del cuestionario de dolor.

Gráfico 3. Descripción de los tipos de dolor en la EP

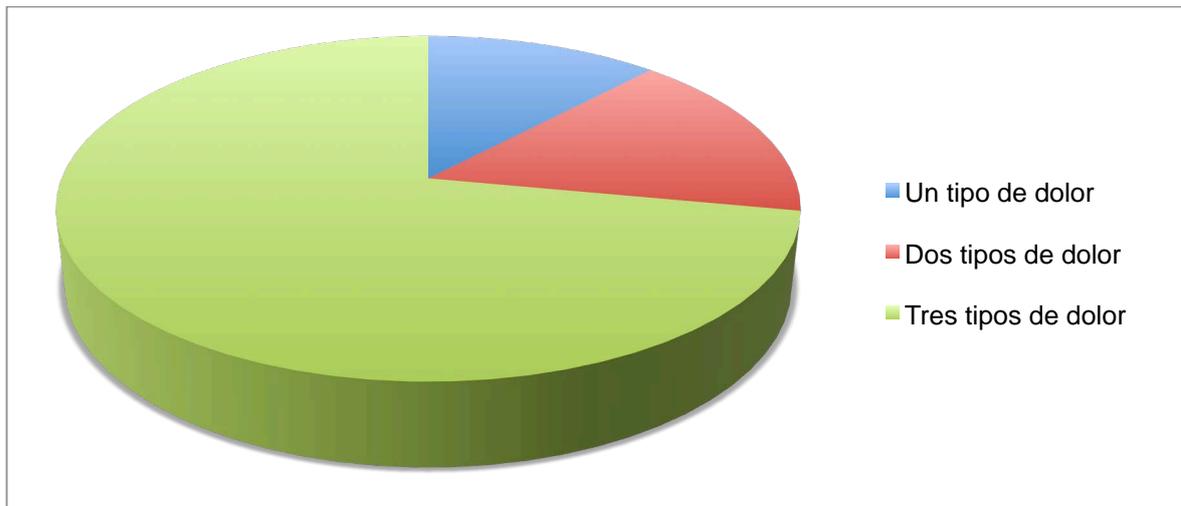


N=25

El paciente de EP puede percibir varios tipos de dolor. Hemos contabilizado la frecuencia de la cantidad de tipos de dolor según las respuestas ofrecidas en el ítem 21 del Cuestionario sobre dolor. Los pacientes de EP que manifiestan dolor experimentan desde un tipo de dolor hasta tres o más tipos. La frecuencia de la cantidad de tipos de dolor es la siguiente: un tipo de dolor (12%), dos tipos de

dolores (16%) y tres tipos de dolores (72%)³⁷; \bar{x} : $2,60 \pm 0,63$ (1-3). (Gráfico 4).

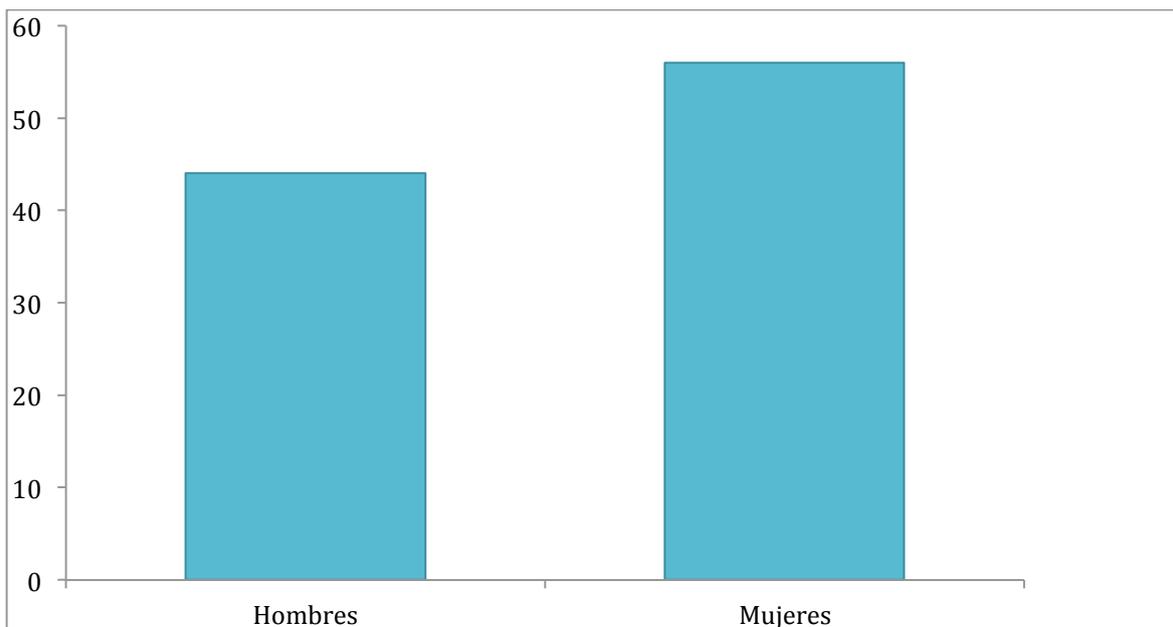
Gráfico 4. Cantidad de tipos de dolor



N=25

El dolor en la EP se presenta según sexo con una frecuencia mayor en mujeres (56%, n=14) que en hombres (44%, n=11), (N=25). (Gráfico 5)

Gráfico 5. Frecuencia del dolor según sexo

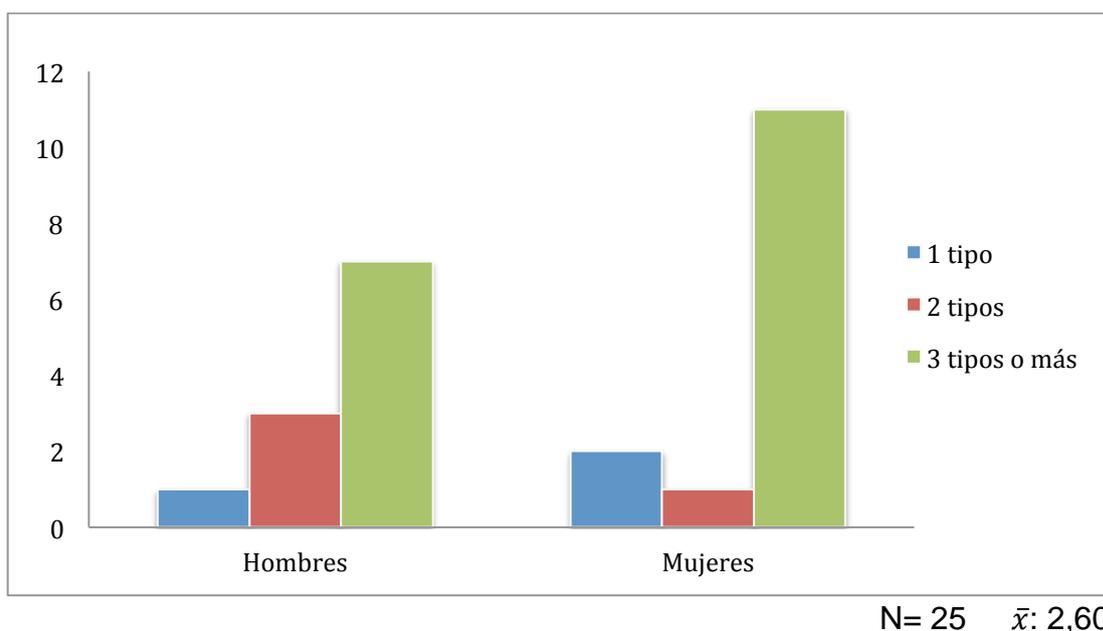


N= 25

³⁷ Aunque algunos pacientes de EP han respondido a más de tres tipos de dolor. Esas respuestas se han agrupado en tres tipos ya que pensamos que es difícil distinguir más de tres tipos de dolores.

El dolor en la EP se presenta según sexo con una frecuencia en base a la cantidad de tipos de dolores: en mujeres (1 tipo: 14,28%; 2 tipos: 7,14%; 3 tipos: 78,57%, n=14) y en hombres (1 tipo: 9,09%, n=11); 2 tipos: 27,27%; 3 tipos: 63,63% (N=25). (Gráfico 6). Hay más frecuencia de un tipo de dolor en las mujeres con respecto a los hombres. En cambio los hombres presentan dos tipos de dolores con más frecuencia que las mujeres.

Gráfico 6. Frecuencia de tipos de dolor según sexo



En el Grupo Retrospectivo-FL-Dolor (N=25) no hemos encontrado una asociación positiva entre dolor y sexo al ser la muestra pequeña. Sin embargo, en el Grupo Total (N=407), si hemos encontrado con la correlación de Pearson una relación positiva significativa entre sexo y dolor (r : 0,25; $p < 0,01$).

5.2.2. La percepción de dolor de forma cuantitativa en pacientes parkinsonianos

La percepción del dolor en cuanto a intensidad, frecuencia de aparición e intensidad en el momento de la evaluación ha sido la siguiente (de 0 a 100):

- Dolor (frecuencia dolor intenso): Nunca (8%), 25 (16%), 40 (4%), 50 (32%), 75 (24%), 100 (16%); (n=25; \bar{x} : 55,60, σ =29,273). (Gráfico 7).

- Dolor (frecuencia de aparición): Nunca (4%), 50 (20%), 75 (24%), 100 (52%) (n=25; \bar{x} : 80,00, σ =26,021). (Gráfico 8).
- Dolor (intensidad): Nunca (4%), 30 (8%), 40 (12%), 50 (8%), 60 (32%), 70 (8%), 80 (12%), 90 (8%), 100 (8%); (n=25; \bar{x} : 61,00, σ =21,541). (Gráfico 9).

Gráfico 7. Dolor (frecuencia de dolor intenso)

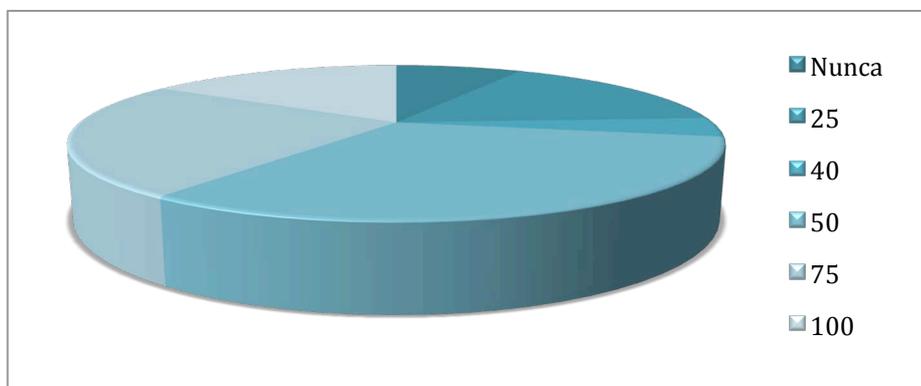


Gráfico 8. Dolor (frecuencia de aparición)

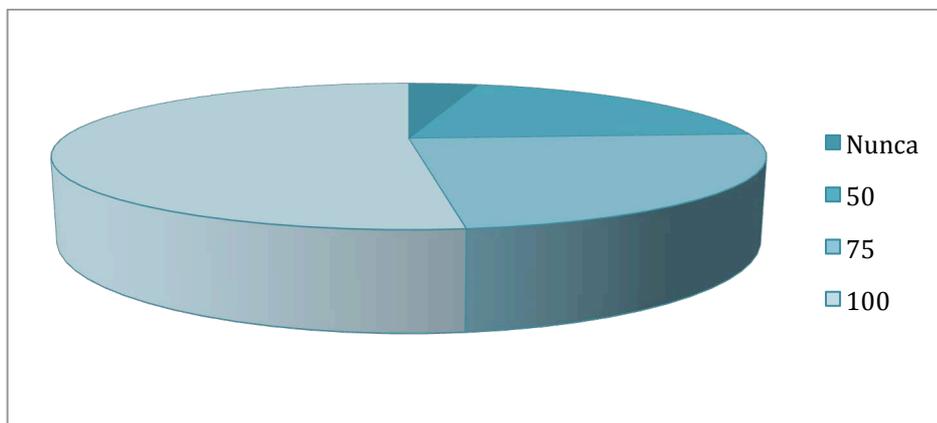
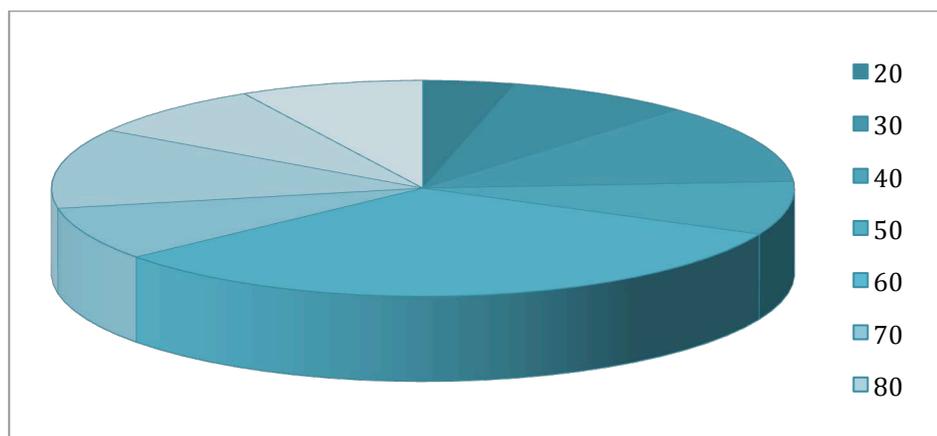


Gráfico 9. Dolor (intensidad en ese momento)



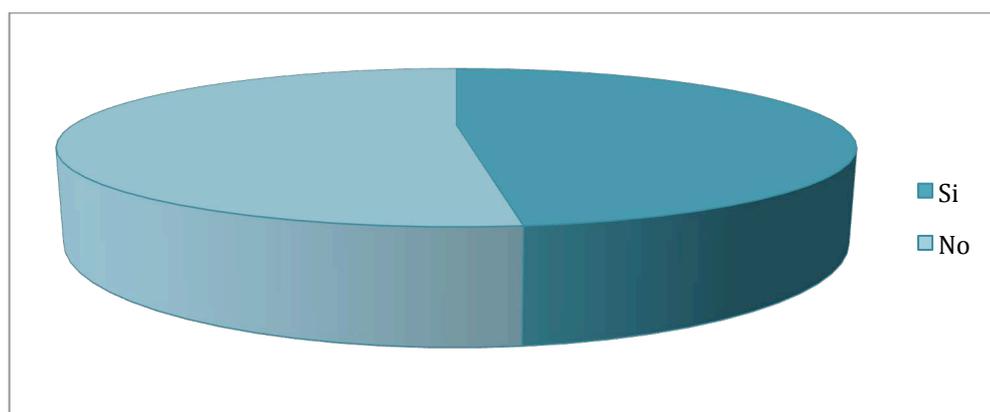
Además, añadimos que la duración de la enfermedad se correlaciona con la intensidad y frecuencia del dolor (dolor intensidad: $r: 0,138$; $p < 0,01$; dolor frecuencia: $r: 0,168$; $p < 0,01$).

Al estudiar la correlación de Pearson entre los pacientes en estado on-off y el dolor no se han encontrado evidencias de asociación en el Grupo Retrospectivo-ELEP. En cambio, en nuestro estudio si hemos encontrado diferencias entre los periodos *off* y *on* y el umbral del dolor en el Grupo Prospectivo-FL-Dolor ($r: 0,641$; $p < 0,01$).

5.2.3. Eficacia del tratamiento dopaminérgico en el control del dolor

Los resultados obtenidos en respuesta al ítem 11 del Cuestionario sobre dolor, nos ofrecen datos para citar que el tratamiento dopaminérgico es eficaz para el control del dolor en el 48% de los pacientes y que, en consecuencia, carece de eficacia para el 52%. ($n=25$). (Gráfico 10).

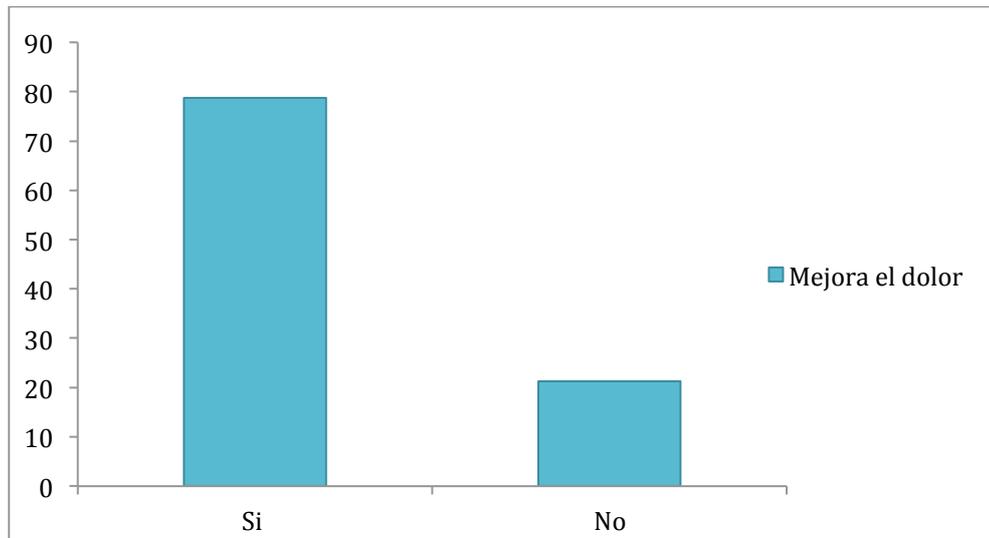
Gráfico 10. Tratamiento dopaminérgico y dolor



Ante los casos en los que el neurólogo o el médico de cabecera en los que *no hay eficacia del tratamiento dopaminérgico* sobre el dolor, el facultativo suele prescribir un analgésico estándar cuya eficacia en el control de los síntomas álgicos también hemos intentado comprobar. Complementariamente, se muestran los resultados obtenidos relacionados con comprobación de que el tratamiento analgésico que le ha recetado específicamente el neurólogo o el médico de cabecera para el dolor lo mejora (Gráfico 11). Respuesta al ítem 13 del

Cuestionario sobre dolor. Si lo mejora (78,8%) y no lo mejora (21,2%), n=25).

Gráfico 11. Tratamiento analgésico y dolor



El tratamiento farmacológico prescrito por el neurólogo mejora el dolor de la EP.

A continuación podemos observar el cambio de percepción del dolor en relación con la instauración del tratamiento dopaminérgico (Gráfico 12).

Atendiendo a la fenomenología del dolor, podemos decir que los pacientes de EP que tienen dolor lo perciben según el tipo de medicación que toman de la siguiente forma:

Levodopa: Con una frecuencia mayor los perciben como adormecimiento y quemante (100%) seguido de los que los perciben como palpitante, tirante, punzante y opresivo (75%).

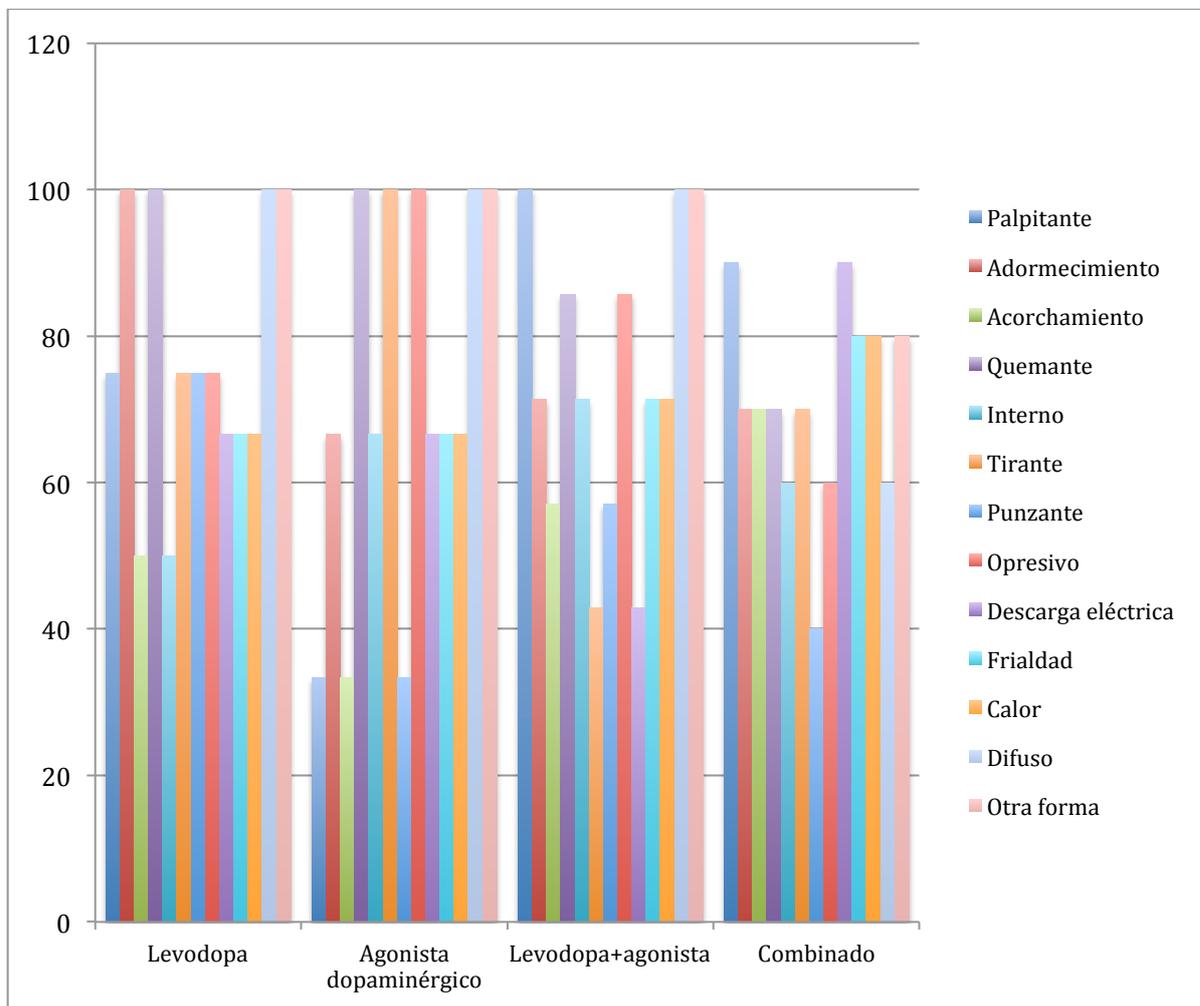
Agonista dopaminérgico: Con una frecuencia mayor los perciben como quemante y tirante (100%) seguido de adormecimiento, interno, descarga eléctrica, frialdad y calor (75%).

Levodopa+agonista: Con una frecuencia mayor los perciben como palpitante, difuso y otra forma (100%) seguido de los que los perciben como quemante y

opresivo (75%).

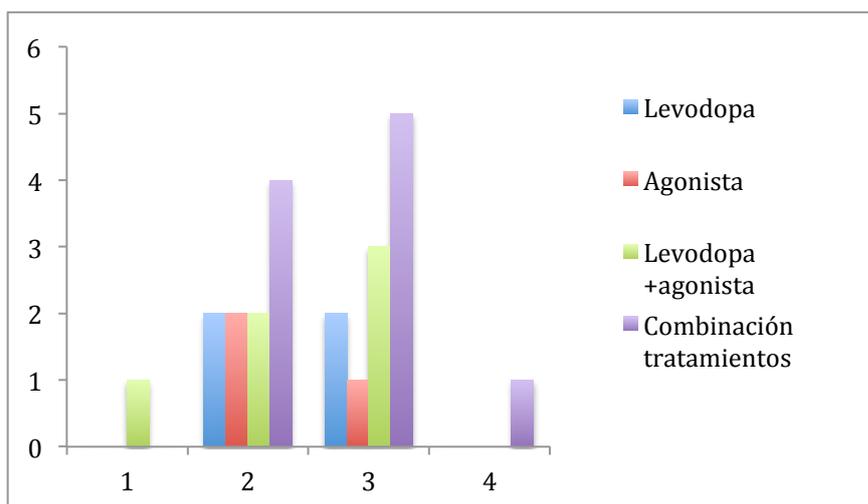
Combinado: Con una frecuencia mayor los perciben como cólico (100%) seguido de palpitante (90%) y frialdad, calor y otra forma (80%).

Gráfico 12. Tipo de medicación y percepción de dolor



En el Grupo Prospectivo FIL-Dolor se puede observar las siguientes diferencias en el tipo de medicación dopaminérgica que toman los pacientes de EP según la evolución de la enfermedad. La levodopa+agonista es el tratamiento de elección en la fase 1 de la escala Hoehn & Yahr (4,1%) y la combinación de tratamientos en la fase 2-4 (2: 16,7%; 3: 20,8%; 4: 4,1%). (Gráfico 13).

Gráfico 13. Tipo de medicación y fase de la EP

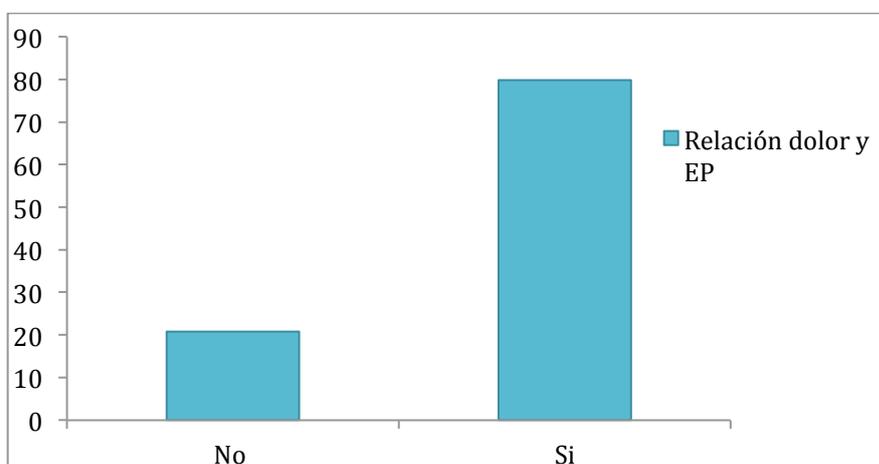


5.3. Resultados secundarios

5.3.1. Relación entre el dolor y la EP, con aportaciones específicas de estudios de Sistema Nervioso Autónomo (SNA).

Para contestar a esta hipótesis hemos considerado el análisis del Grupo Prospectivo FIL-Dolor (GP). Los pacientes afirman mayoritariamente que su dolor si tiene relación con la EP. El 79,2% opina que si guarda relación con la EP frente al 20,8% que opina que no (Gp=24; valor perdido: 1; \bar{x} : 0,79, $\sigma=0,415$). Estos resultados han sido obtenidos con las respuestas extraídas de los pacientes de EP al ítem 9 del Cuestionario sobre dolor. (Gráfico 14).

Gráfico 14. Relación del dolor con la EP



Se han analizado las variables autonómicas descritas en el protocolo en el Grupo Común (GC) y según los resultados obtenidos en los estudios de SNA se ha podido comprobar lo siguiente:

- El paciente MLOH tiene una disminución periférica en el dedo que hace que la medición de la presión arterial no sea muy estable. Tiene muy poca actividad simpática. Si no existe respuesta es porque también tiene una disminución simpática.
- El paciente FG tiene una disminución simpática.
- El paciente AR no muestra lesión simpática.

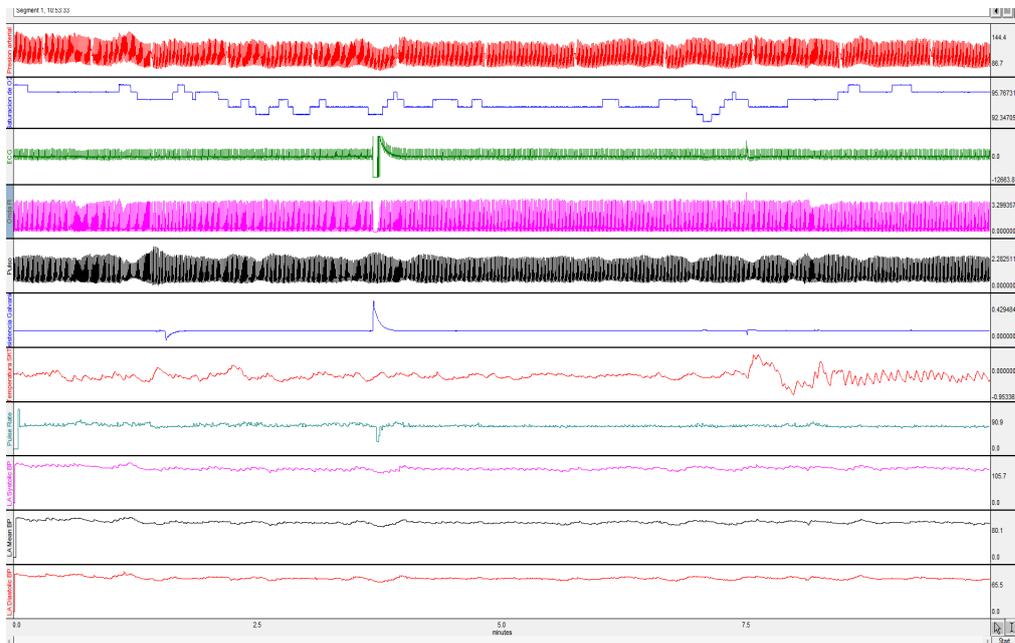
A través de la evaluación del nivel de actividad simpática se observa que el enfermo de EP tiene una disminución simpática. Se observa el aumento de PA sistólica, media y diastólica generado por la contracción isométrica, la FC cambia mucho menos. En dos pacientes esto no se ve porque la actividad simpática está disminuida (FG y MLOH) y además la sensibilidad nociceptiva también está disminuida (Figura 5). Es decir, esto expresa la denervación miocárdica ya conocida en los pacientes parkinsonianos (Figura 6) (Campos et al., 2003).

Aunque la muestra de pacientes es obviamente pequeña, sugerimos que los parámetros neurofisiológicos pueden estar relacionados con los umbrales de dolor.

Los parámetros evaluados han sido frecuencia presión arterial (PA) (presión arterial sistólica (PAS), presión arterial media (PAM), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardiaca (FC), saturación de oxígeno (SPO2), electrocardiograma (ECG), onda R, pulso, presión, resistencia galvánica, fastfourier transform (FFT), Autorregresión (AR), prueba de frío en mano (Cold Ice), prueba de ejercicio isométrico ("hand grip test"), y variabilidad del ritmo cardiaco (Kubios, VRC) así como la actividad simpática (LF) y la actividad parasimpática (HF).

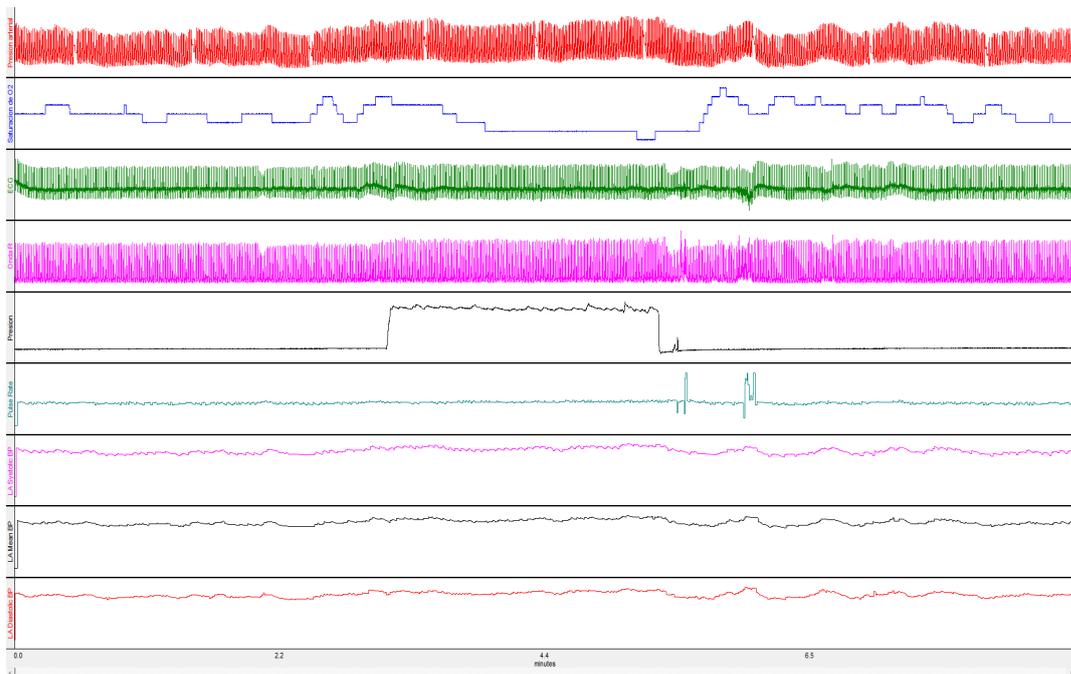
A continuación se pueden observar las imágenes canales con los registros autonómicos respectivos.

Figura 1: Registro Control 10 minutos.



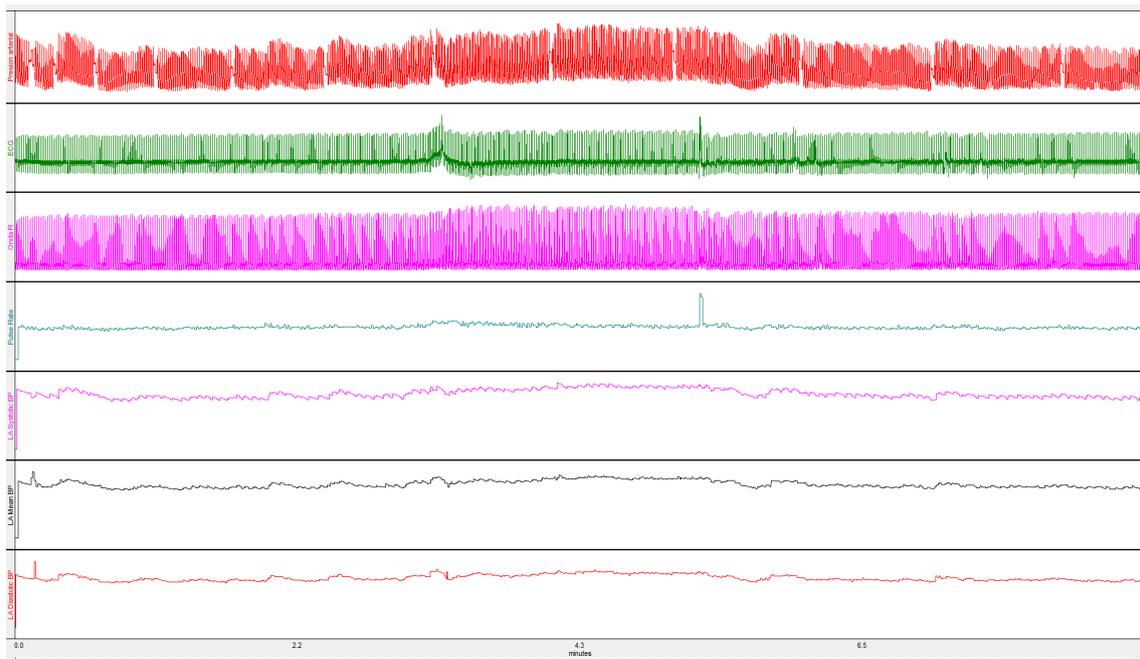
Canales, PA, SP02, ECG, Onda R, Pulso, Resistencia Galvánica, flujo respiratorio, FC, PAS, PAM, PAD

Figura 2. Registro durante la contracción isométrica 3-2-3 minutos



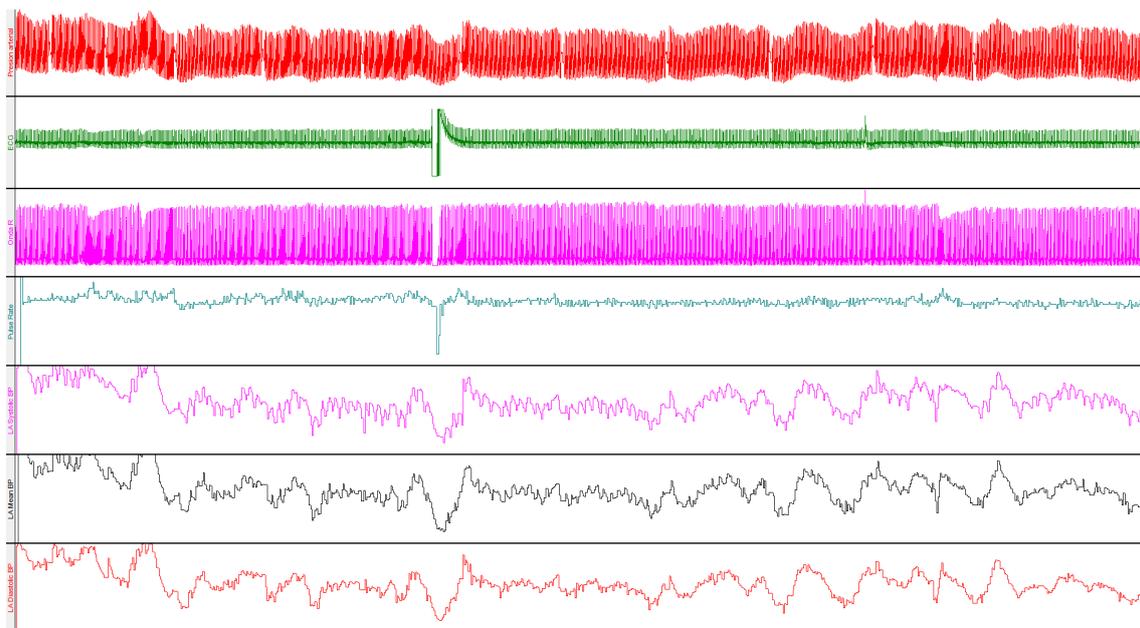
Canales: PA, SPO2, ECG, Onda R, Presión, FC, PAS, PAM, PAD.

Figura 3. Registro durante Cold Ice 3-2-3 minutos



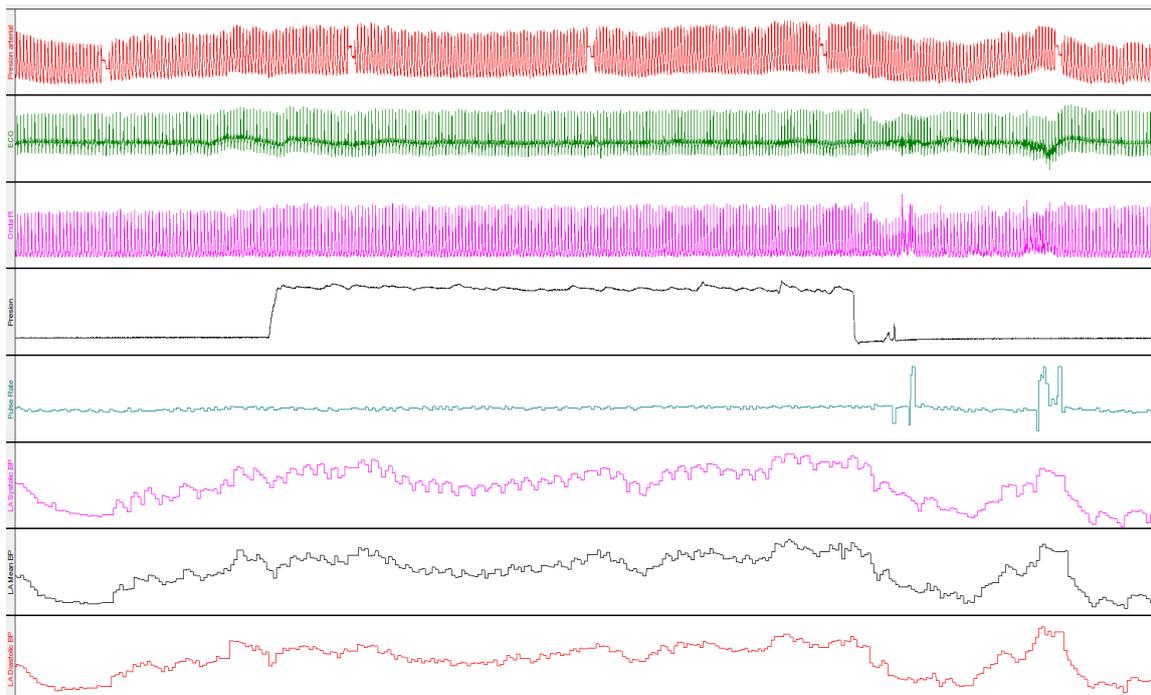
Canales: PA, ECG, Onda R, FC, PAS, PAM, PAD.

Figura 4. Registro control



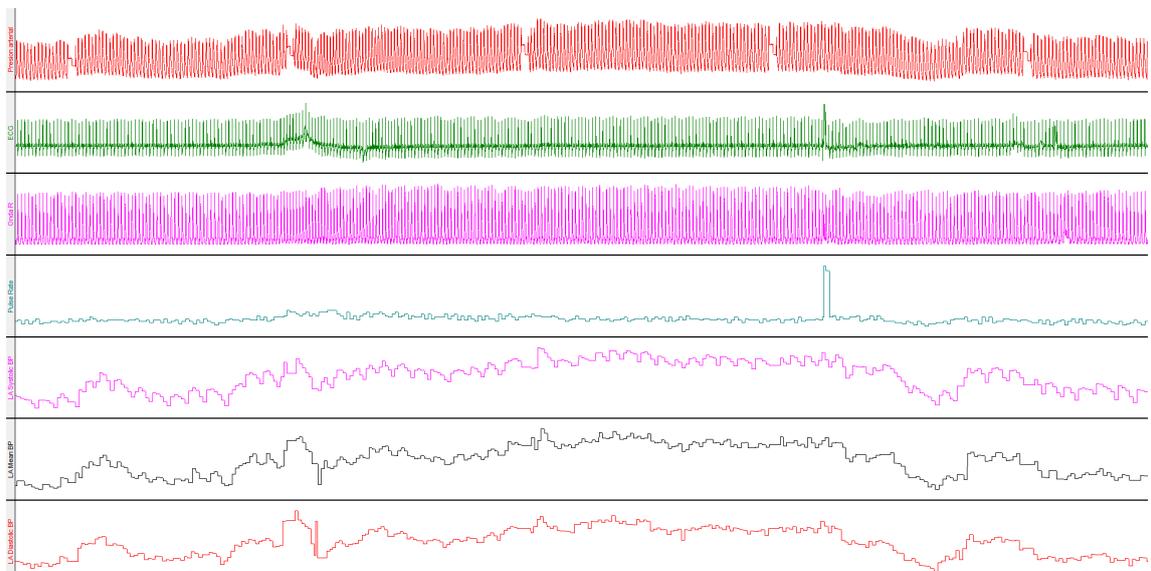
Canales: PA, ECG, Onda R, FC, PAS, PAM, PAD.

Figura 5. Hand grip/Contracción isométrica



Canales: PA, ECG, Onda R, Presión, FC, PAS, PAM, PAD.

Figura 6. Cold ICE



Canales: PA, ECG, Onda R, FC, PAS, PAM, PAD.

Figura 7. Registro de presión arterial de FG

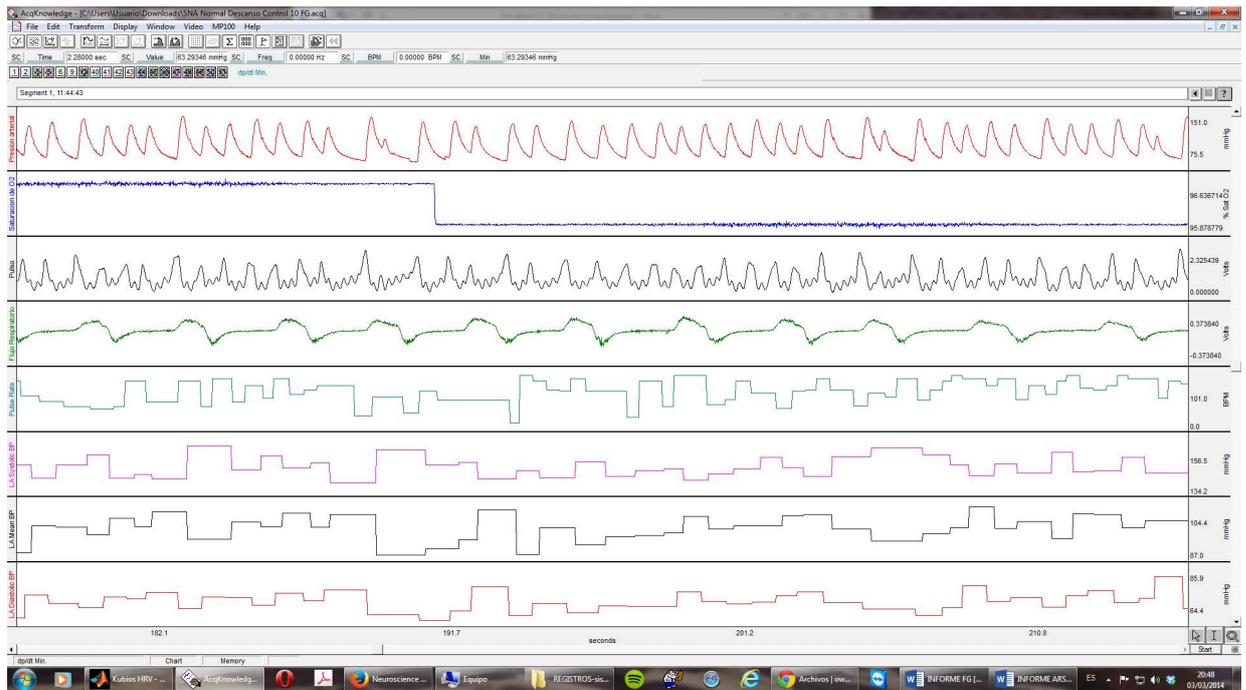


Figura 8. Handgrip de FG

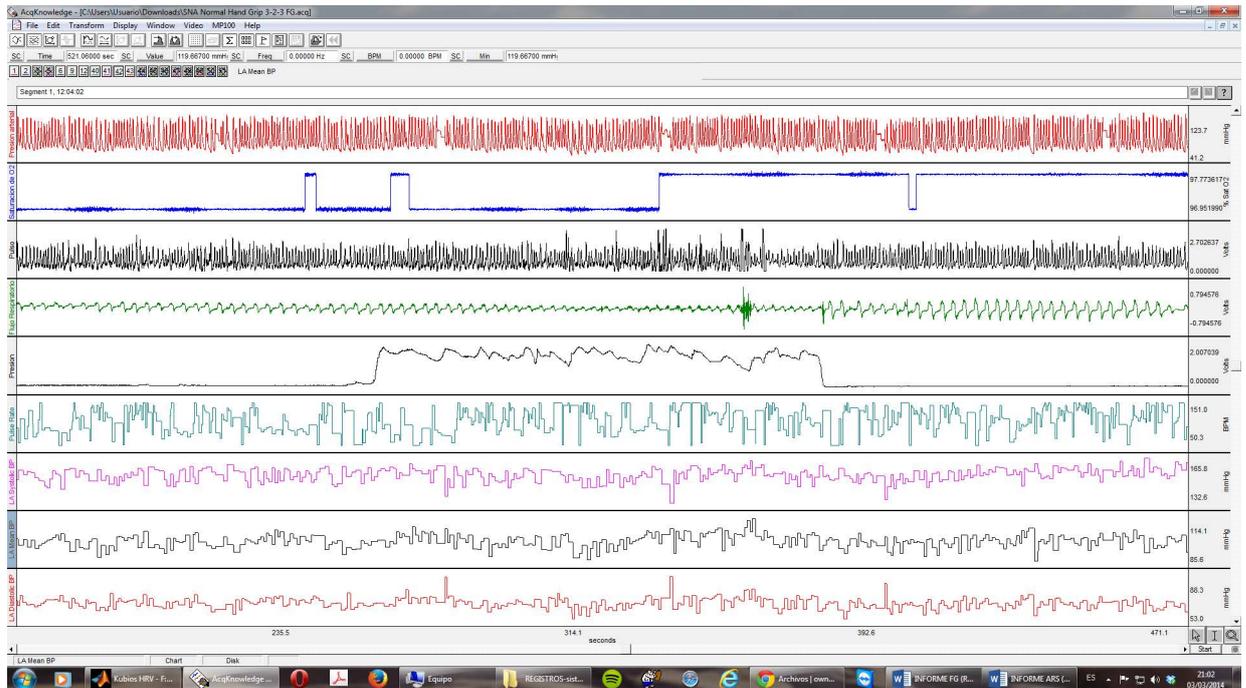


Figura 9. Handgrip de AR

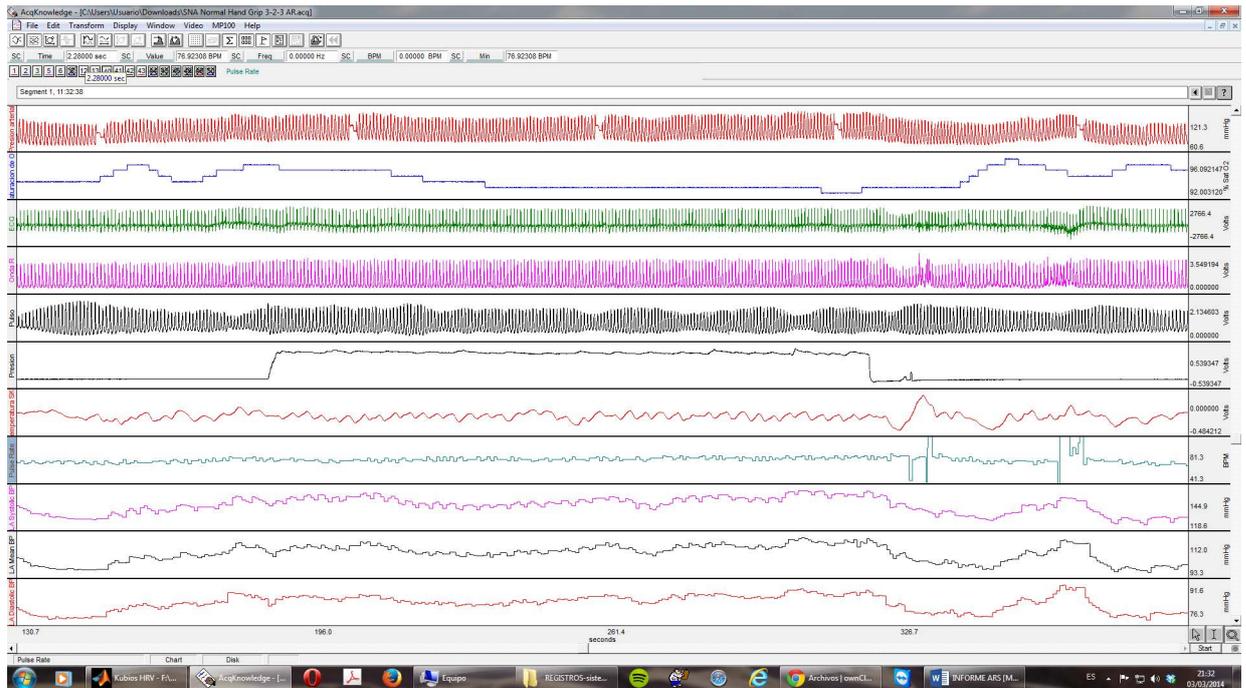


Figura 10. Cold Ice de AR

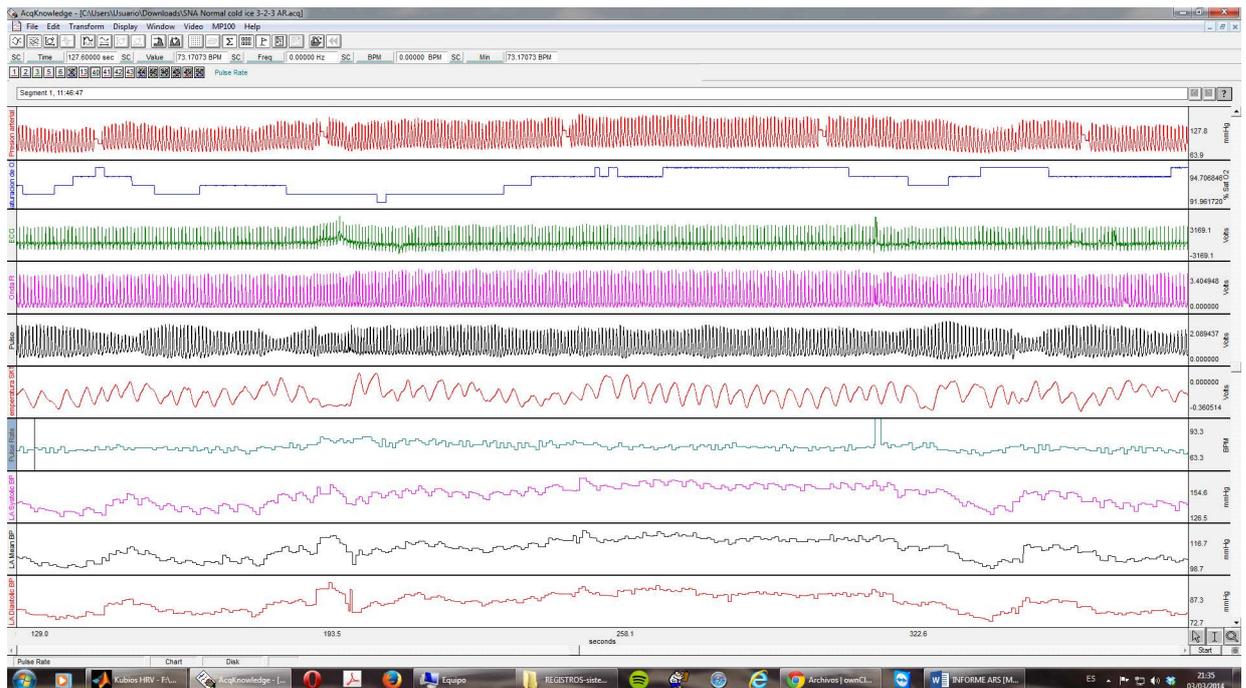


Figura 11. Cold Ice de MLOH

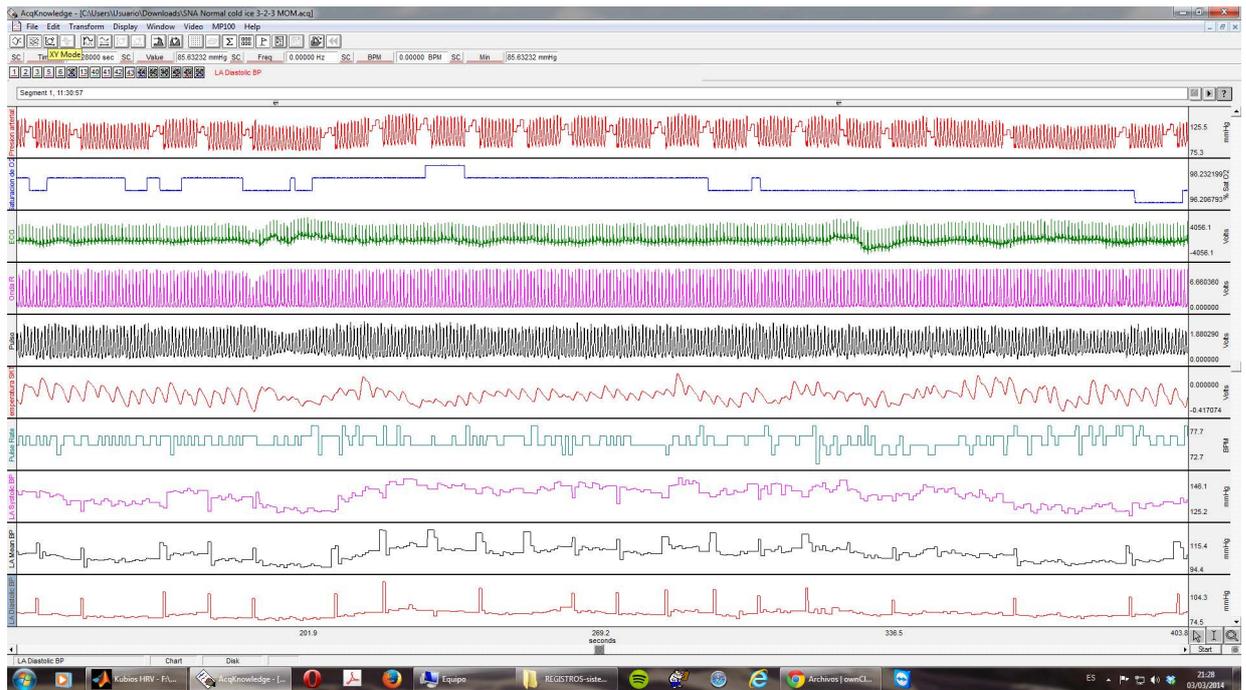


Figura 12. Descanso control de AR

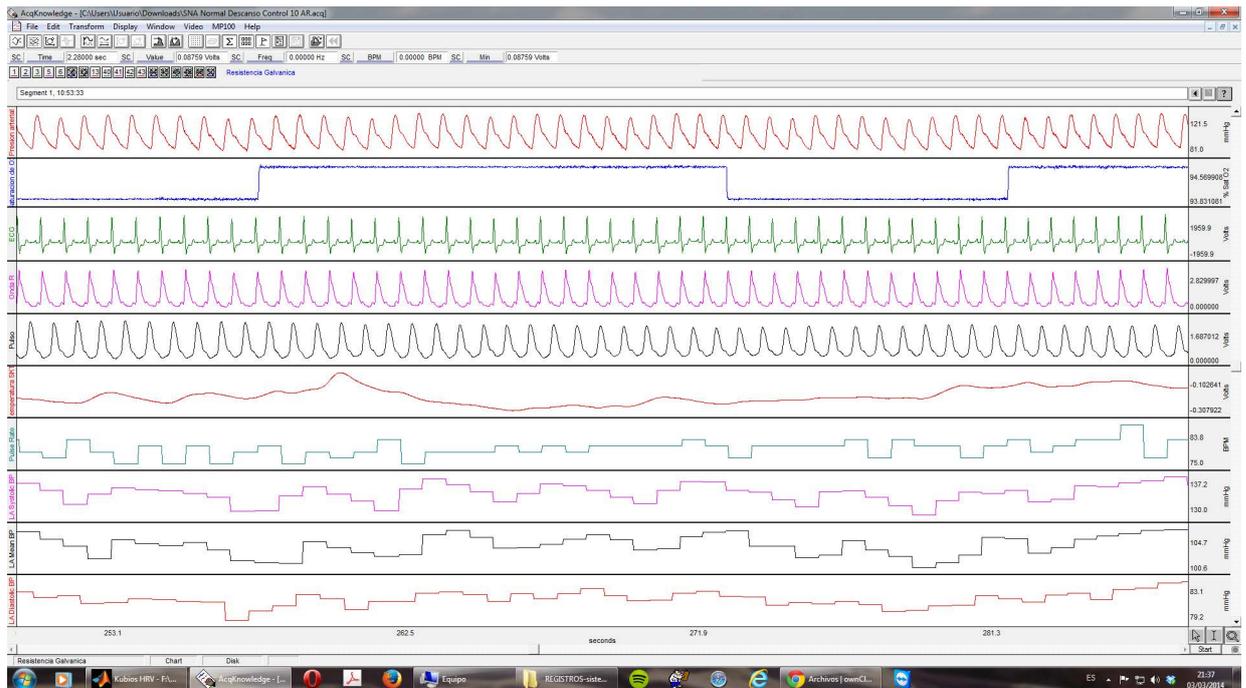


Figura 13. Descanso control de MLOH

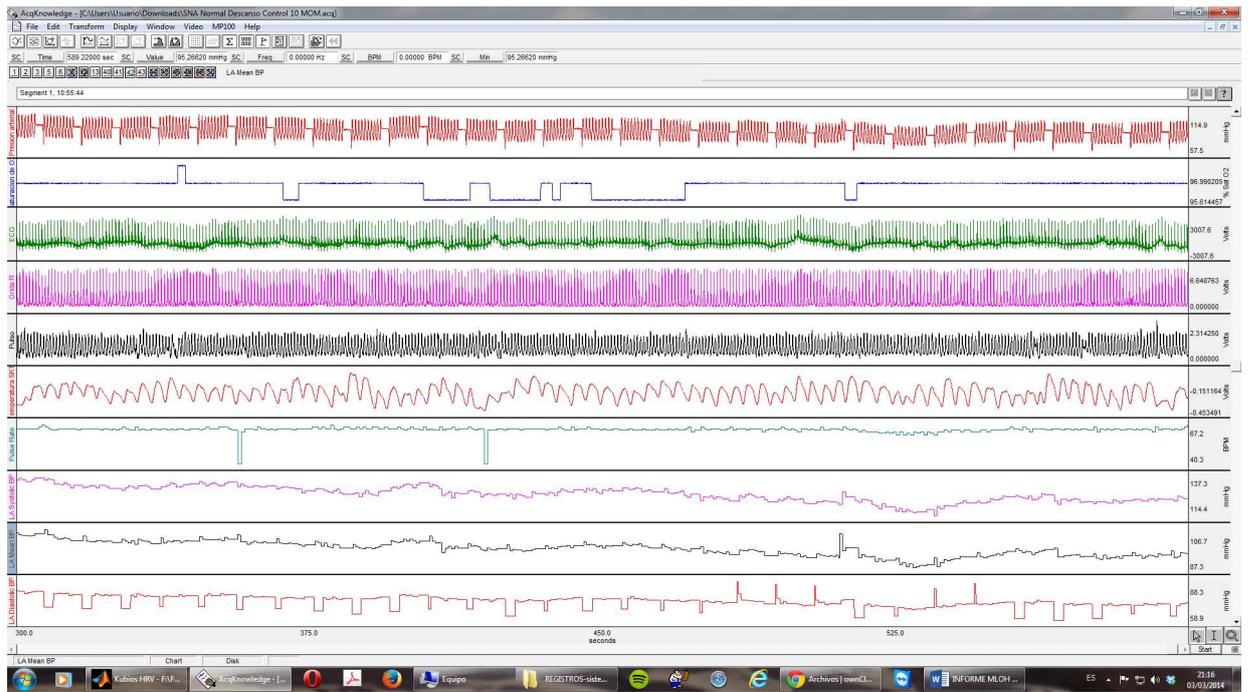
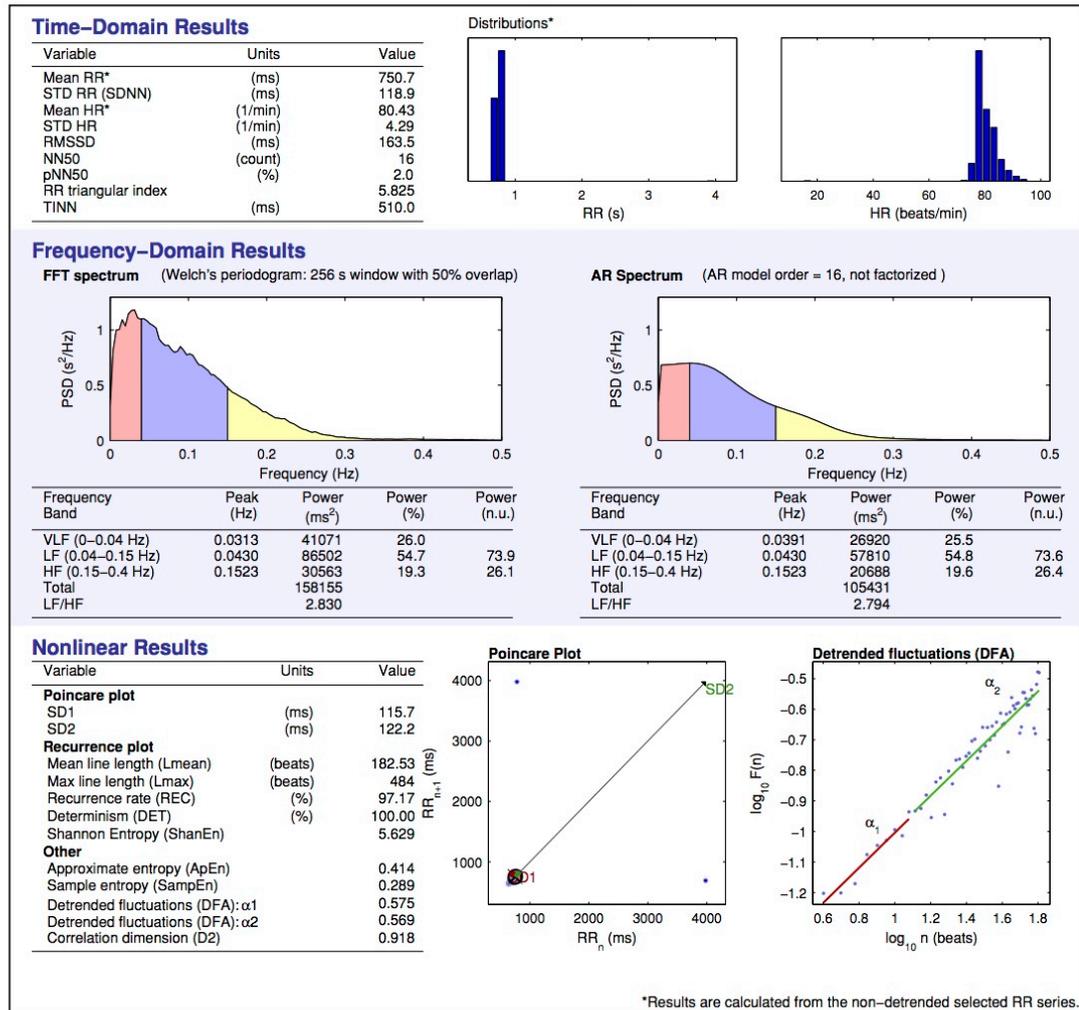
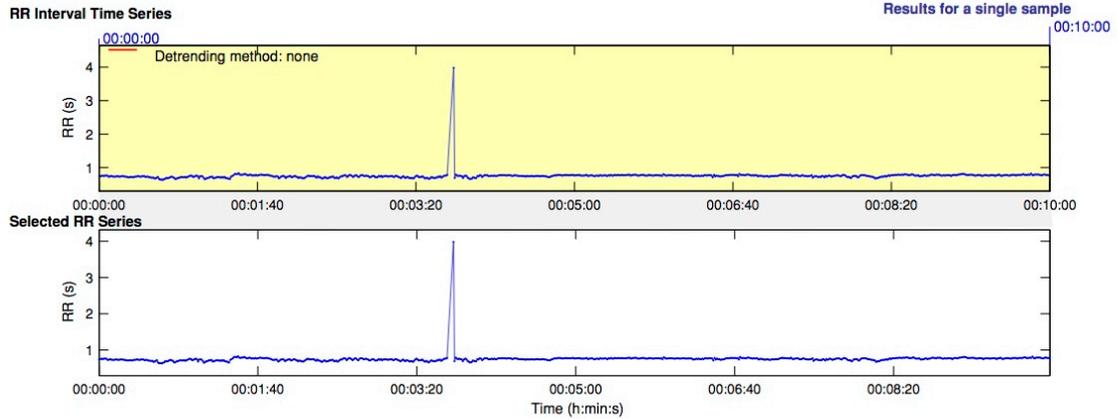


Figura 14. Kubios de AR

HRV Analysis Results

AR.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1



03-Mar-2014 21:42:24

Dr. MS Dawid Milner

Unidad de Sistema Nervioso Autonomo, CIMES, Fundación Universidad de Málaga

Kubios HRV, version 2.1

Department of Applied Physics

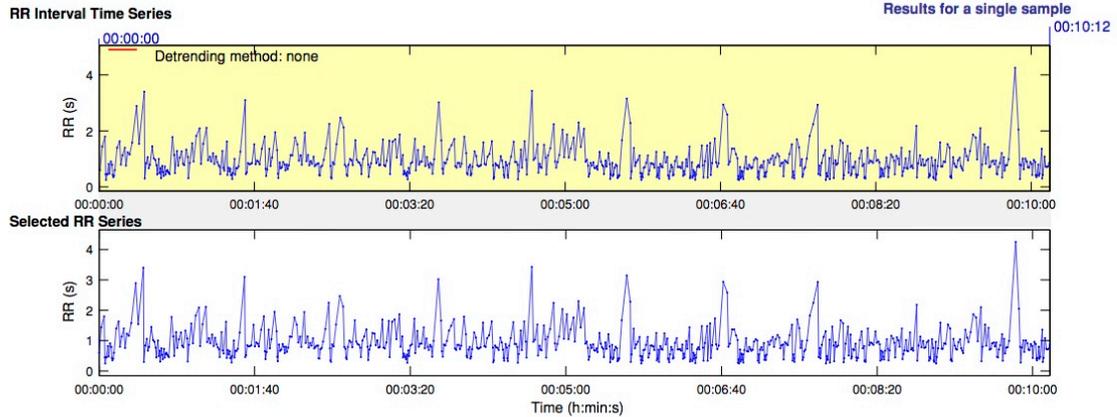
University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

Figura 15. Kubios de FG

HRV Analysis Results

FG.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

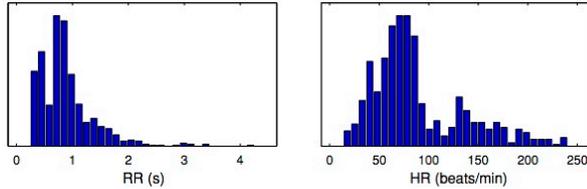
Page 1/1



Time-Domain Results

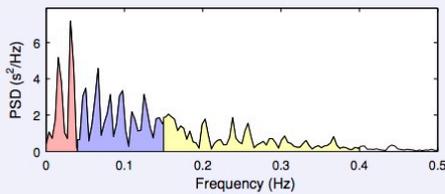
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	885.1
STD RR (SDNN)	(ms)	497.6
Mean HR*	(1/min)	88.10
STD HR	(1/min)	46.31
RMSSD	(ms)	596.9
NN50	(count)	617
pNN50	(%)	89.4
RR triangular index		46.067
TINN	(ms)	1025.0

Distributions*



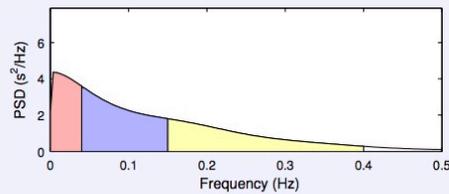
Frequency-Domain Results

FFT spectrum (Welch's periodogram: 256 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms^2)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0313	103072	21.7	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0664	208752	43.9	56.1
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1563	163045	34.3	43.8
Total		475314		
LF/HF		1.280		

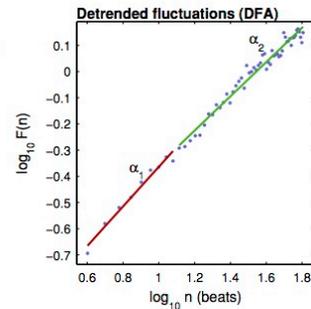
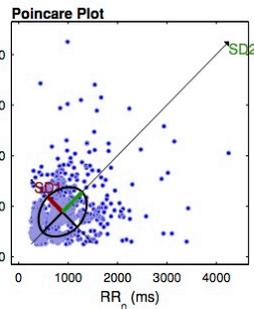
AR Spectrum (AR model order = 16, not factorized)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms^2)	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0039	159115	24.4	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0430	270039	41.4	54.7
HF (0.15-0.4 Hz)	0.1523	222639	34.1	45.1
Total		652361		
LF/HF		1.213		

Nonlinear Results

Variable	Units	Value
Poincare plot		
SD1	(ms)	422.4
SD2	(ms)	563.3
Recurrence plot		
Mean line length (Lmean)	(beats)	8.22
Max line length (Lmax)	(beats)	59
Recurrence rate (REC)	(%)	32.32
Determinism (DET)	(%)	97.44
Shannon Entropy (ShanEn)		2.886
Other		
Approximate entropy (ApEn)		1.428
Sample entropy (SampEn)		1.681
Detrended fluctuations (DFA): α_1		0.758
Detrended fluctuations (DFA): α_2		0.654
Correlation dimension (D2)		0.000



*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

03-Mar-2014 20:40:04

Dr. MS Dawid Milner

Unidad de Sistema Nervioso Autonomo, CIMES, Fundación Universidad de Málaga

Kubios HRV, version 2.1

Department of Applied Physics

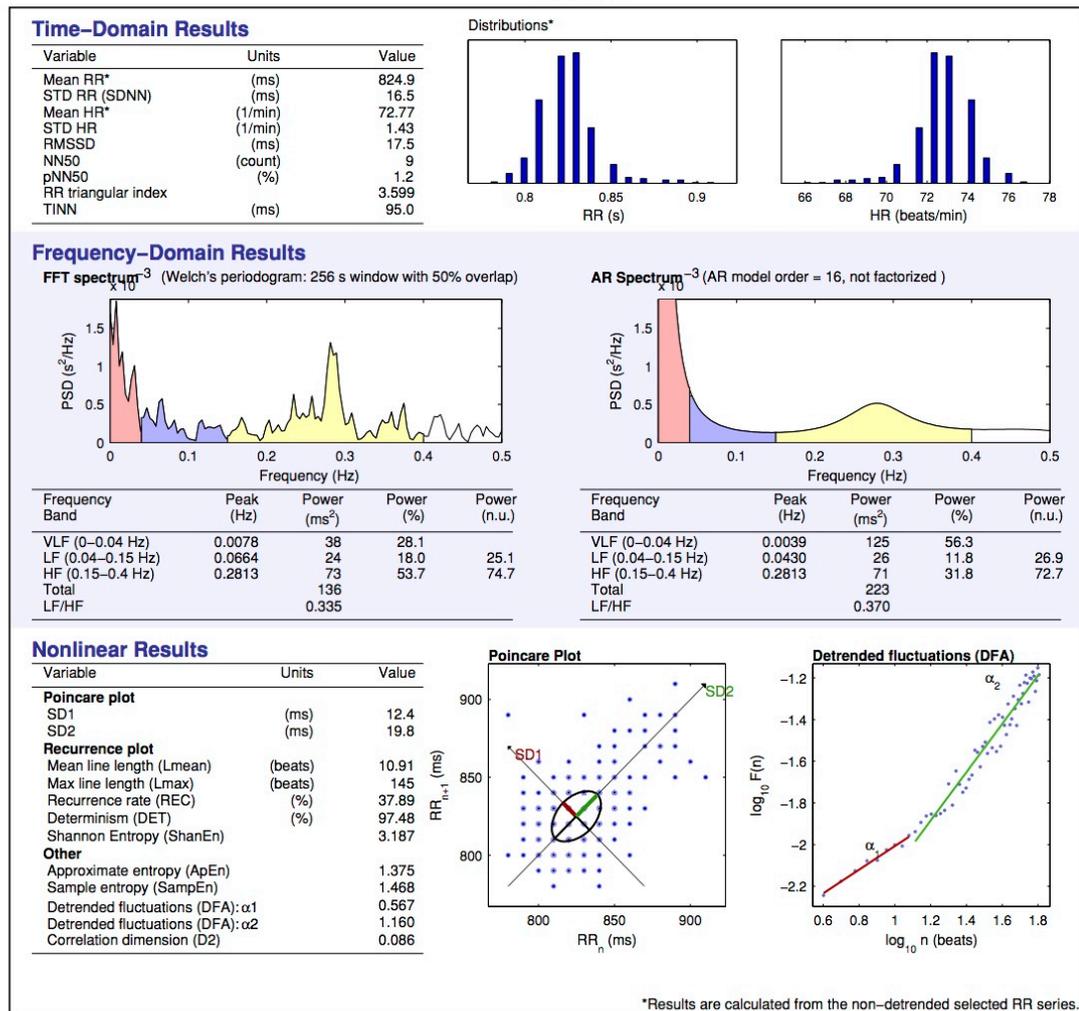
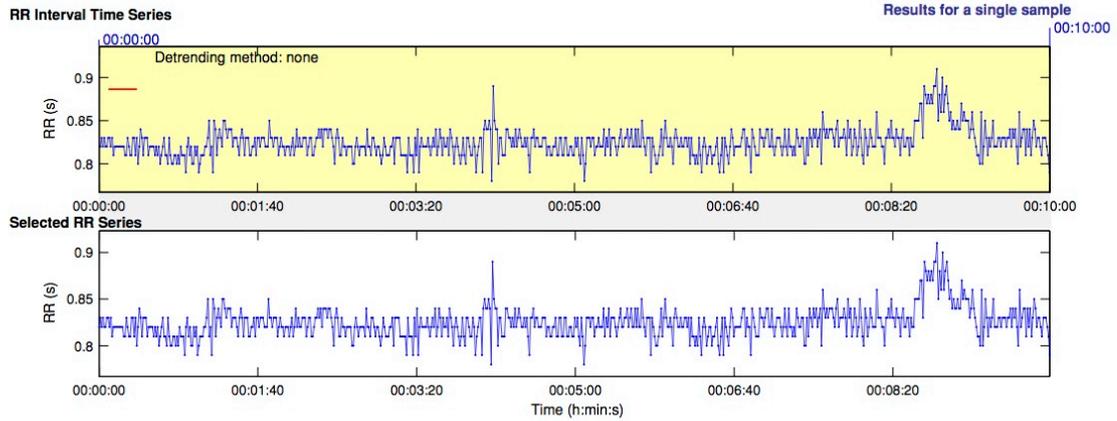
University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

Figura 16. Kubios de MLOH

HRV Analysis Results

MLOH.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1



03-Mar-2014 21:18:59

Dr. MS Dawid Milner

Unidad de Sistema Nervioso Autonomo, CIMES, Fundación Universidad de Málaga

Kubios HRV, version 2.1

Department of Applied Physics

University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

Figura 17. Detalle de la mano de una paciente durante la evaluación. Medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca.



5.3.2. Influencia del estado anímico en la percepción del dolor del parkinsoniano

Existe una relación significativa con la prueba Correlación de Pearson entre la HADS (Ansiedad-Depresión) y la percepción del dolor en el Grupo Prospectivo FL-Dolor. A mayor depresión mayor percepción del dolor y a mayor dolor, mayor depresión (tabla 12). Existe una significatividad bilateral cuando el dolor es intenso y la frecuencia de aparición del mismo es intensa ($r: 0,583$), el dolor es intenso y su frecuencia de aparición ($r: 0,543$) y es significativa conforme el dolor es más intenso y aparece más frecuentemente ($r: 0,413$).

Tabla 12. Correlaciones entre HADS³⁸ y percepción del dolor

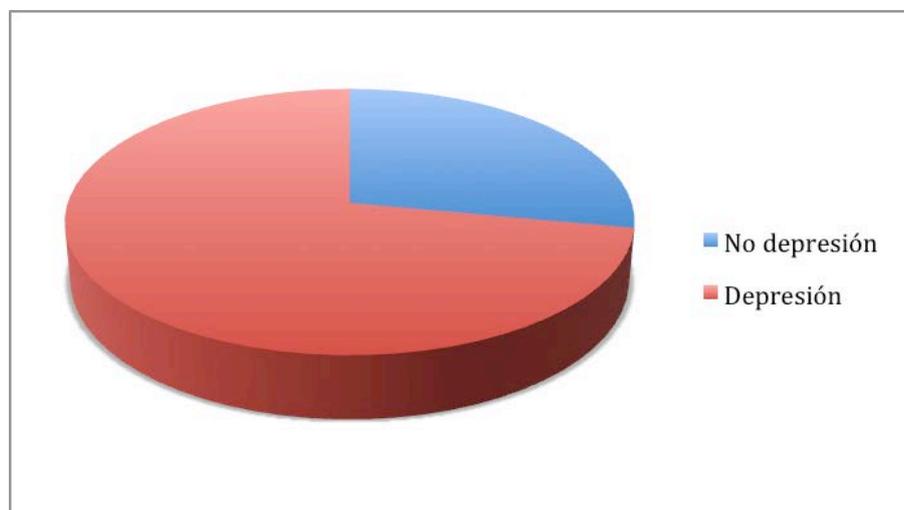
		HADS Ansiedad- Depresión	Dolor (intensidad)	Dolor (frecuencia dolor intenso)	Dolor (frecuencia de aparición)
HADS Ansiedad- Depresión	C. Pearson ³⁹	1	,089	,355	,210
	Sig. (bilateral)		,671	,082	,314
	N	25	25	25	25
Dolor (intensidad)	C. Pearson	,089	1	,583**	,543**
	Sig. (bilateral)	,671		,002	,005
	N	25	25	25	25
Dolor (frecuencia dolor intenso)	C. Pearson	,355	,583**	1	,413*
	Sig. (bilateral)	,082	,002		,040
	N	25	25	25	25
Dolor (frecuencia de aparición)	C. Pearson	,210	,543**	,413*	1
	Sig. (bilateral)	,314	,005	,040	
	N	25	25	25	25

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Los resultados obtenidos con la HADS Depresión-Ansiedad nos muestran una frecuencia de depresión del 72% y de pacientes sin depresión del 28% (GP⁴⁰=25; \bar{x} : 0,72 σ =0,458). (Gráfico 15).

Gráfico 15. Resultados de HADS Ansiedad-Depresión⁴¹



³⁸ A partir del punto de corte.

³⁹ Correlación de Pearson

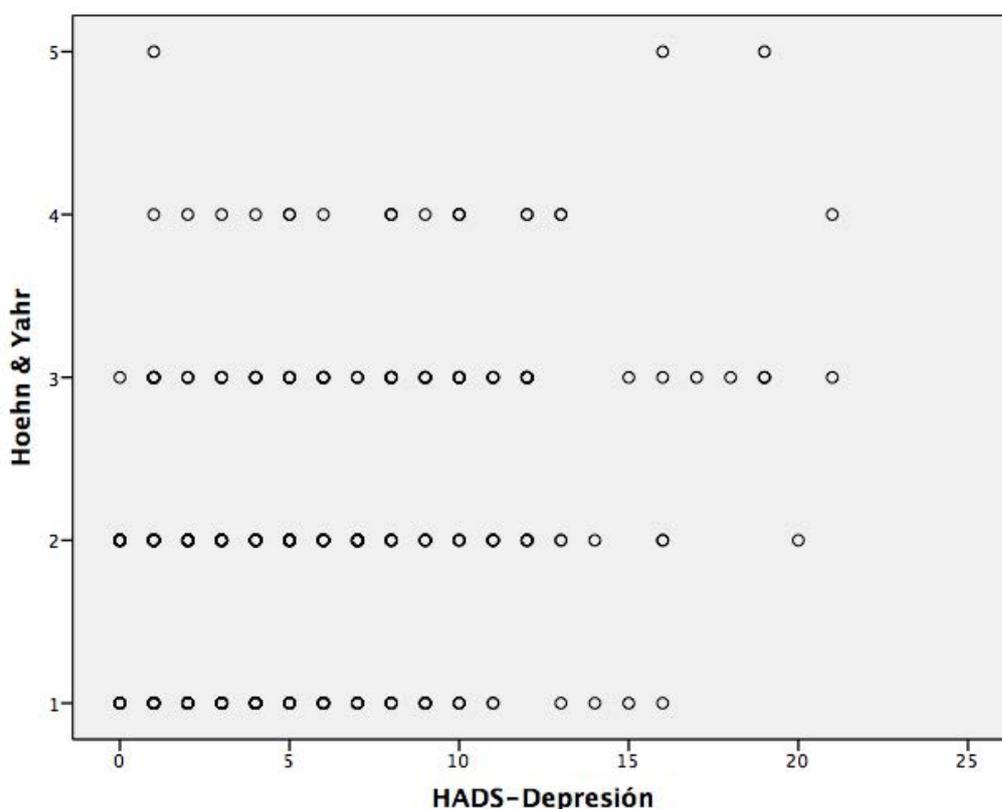
⁴⁰ Grupo Prospectivo

⁴¹ Punto de corte: ≥ 11 Depresión clínica

Las subescalas de la HADS incrementan sus puntuaciones significativamente con la progresión de la EP (HY) (ansiedad $|r_S|$: 0.25; depresión $|r_S|$: 0.24. Los síntomas de ansiedad (HADS-Ansiedad) se asocian considerablemente a los síntomas depresivos (HADS-Depresión) en el Grupo Retrospectivo-ELEP (r : 0.63; $p < 0,01$).

Complementariamente, hemos analizado correlacionalmente en el Grupo Total ($n = 407$) la escala Hoehn & Yahr y la HADS. La correlación de Pearson revela que los síntomas depresivos son más intensos conforme avanza la EP y el paciente alcanza una discapacidad leve a moderada en la fase 3 de la Hoehn & Yahr (HY1: r : -0,11; $p < 0,05$; HY2: r : -0,16; $p < 0,01$; HY3: r : 0,22; $p < 0,05$; HY4: 0,18 $p < 0,01$). (Gráfico 16). Destacamos que nuestro estudio incluye un número mayor de pacientes en las fases inicial e intermedia que en la fases finales (HY1: 23,8%; HY2: 49,4; HY3: 20,4%; HY4: 4,7; HY5: 0,7%)

Gráfico 16. Diagrama de dispersión entre la Hoehn-Yahr & la HADS-Depresión



Hemos realizado una correlación de Pearson entre la SCOPA-Motor (Complicaciones motoras) y la HADS-Depresión en el Grupo Total y hemos encontrado una relación positiva bivariada. Es decir, a mayor gravedad de las complicaciones motoras mayor depresión ($r: 0,25; p < 0,01$). Igualmente existe una relación positiva entre la SCOPA-Motor (Total) y la HADS-Depresión ($r: 0,34; p < 0,01$) y entre la SCOPA-Motor (AVD) y la HADS-Depresión en el mismo grupo ($0,38; p < 0,01$).

5.3.3. Cambios en la percepción del dolor conforme avanza la enfermedad

Nos hemos planteado como hipótesis que el dolor evolucione y se perciba de forma paralela a otros síntomas no motores (ánimo, nicturia, alteración del control vesical, estreñimiento, etc.). A continuación exponemos los resultados obtenidos, en los que se confirma nuestra hipótesis (tabla 13).

A continuación, podemos observar los resultados obtenidos en la valoración de síntomas no motores principales y su asociación con el dolor en el Grupo total. Según nuestros resultados, podemos decir que el dolor se relaciona más con la situación afectiva del paciente parkinsoniano. En primer lugar, la mayor asociación se encuentra entre la ansiedad y el dolor ($r: 0,40; p < 0,01$), seguida de la depresión ($r: 0,28; p < 0,01$) y en menor grado nicturia ($r: 0,18; p < 0,01$) y sialorrea ($r: 0,14; p < 0,01$). La correlación entre las dos subescalas de la HADS fue de 0.36.

Tabla 13. Correlación entre síntomas no motores de la EP y el dolor

	AMI	Depr.	Ansi.	Nict.	Ort. 1	Ort. 2	Sial.	Estr.
Dolor	-0,18**	0,28**	0,40**	0,16**	0,26**	0,23**	0,14**	0,18**

Todas las correlaciones son significativas el nivel $\leq 0,01$ **

AMI: Alteración de la memoria inmediata; Depr.: Depresión; Ansi: Ansiedad; Nict.: Nicturia; Ort. 1: Mareos al levantarse; Ort. 2: Mareos al estar de pie algún tiempo; Sial: Sialorrea; Estr.: Estreñimiento.

Existe una relación significativa con la prueba Correlación de Pearson entre la Hoehn & Yahr y la percepción del dolor. A mayor evolución de la EP mayor percepción del dolor (tabla 14). Conforme avanza la EP existe una significatividad

bilateral cuando el dolor es intenso y la frecuencia de aparición ($r: 0,543$; $p < 0,01$); intensidad del dolor y frecuencia de dolor intenso ($r: 0,583$; $p < 0,01$) y es significativa conforme el dolor es más intenso y aparece más frecuentemente ($r: 0,413$; $p < 0,05$). Hay más dolor conforme la EP es más grave.

Tabla 14. Correlación de Pearson de la Escala Hoehn & Yahr y el dolor intensidad, frecuencia de aparición y frecuencia de intensidad.

		Hoehn & Yahr	Dolor (intensidad)	Dolor (frecuencia dolor intenso)	Dolor (frecuencia de aparición)
Hoehn & Yahr	C. Pearson	1	,017	,264	-,037
	Sig. (bilateral)		,936	,201	,861
	N	25	25	25	25
Dolor (intensidad)	C. Pearson	,017	1	,583**	,543**
	Sig. (bilateral)	,936		,002	,005
	N	25	25	25	25
Dolor (frecuencia dolor intenso)	C. Pearson	,264	,583**	1	,413*
	Sig. (bilateral)	,201	,002		,040
	N	25	25	25	25
Dolor (frecuencia de aparición)	C. Pearson	-,037	,543**	,413*	1
	Sig. (bilateral)	,861	,005	,040	
	N	25	25	25	25

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

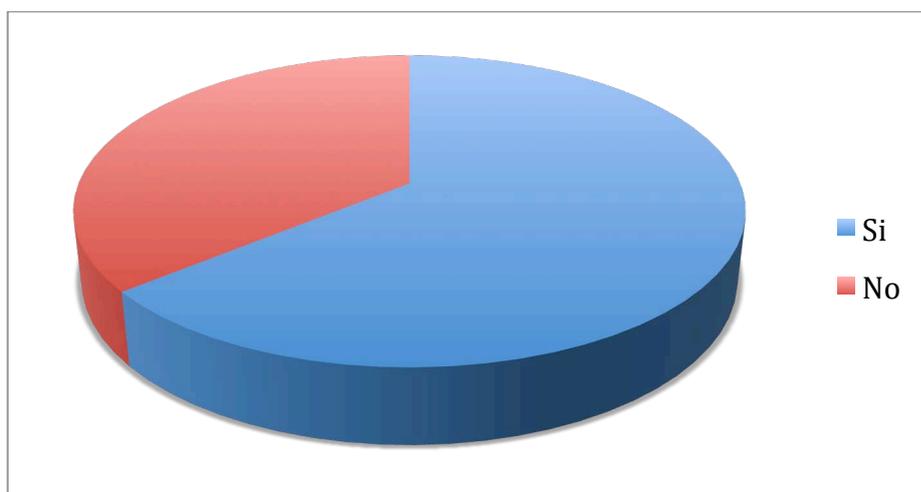
Al evaluar la correlación de Pearson entre el dolor total y el ítem 4 (rigidez) de la SCOPA-Motor del Grupo Retrospectivo no hemos encontrado una correlación positiva entre la rigidez y el dolor. Es decir, cuando la rigidez aumenta en la parte izquierda ($r: 0,028$; $p < 0,01$; $N=404$) no podemos mostrar que aumenta el dolor.

En cambio, en el lado derecho existe una tendencia negativa ($r: -0,033$; $p < 0,01$; $N=404$). Tampoco se ha encontrado relación significativa en el Grupo Prospectivo-FL-Dolor (rigidez izquierda: $r: 0,29$; rigidez derecha: $-0,25$). Sin embargo, si se encuentra una correlación positiva bilateral entre la rigidez izquierda y la rigidez derecha ($r: 0,40$ $p < 0,01$) en el Grupo Retrospectivo-ELEP.

Con el objetivo de saber si el dolor de la EP se relaciona más con la situación afectiva que con la motora, hemos realizado una tabla cruzada para evaluar la relación entre el Dolor Total y la HADS (Depresión) Total y la Escala Hoehn & Yahr. El coeficiente de contingencia es mayor en la depresión ($C: 0,894$; $N=403$) que en la situación motora ($C: 0,637$; $N=401$).

Además, para poder discriminar si el dolor aparece con más frecuencia en la parte que el paciente presenta más rígida, hemos evaluado el ítem 8 que es un ítem específico del cuestionario del dolor. El 64% de los pacientes de EP afirman que el dolor es mayor en el lado que tienen más rigidez frente al 16% que lo niegan ($\bar{x}:0,64$; $s: 0,490$; $n=25$). (Gráfico 17).

Gráfico 17. Manifestación de dolor en la parte más rígida



5.3.4. Repercusiones del dolor en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente parkinsoniano

Con el EuroQoL (EQ-5) hemos evaluado cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) en el Grupo Total (N=407). Las puntuaciones oscilan entre 1 (sin problemas) a 3 (incapaz o trastorno grave).

Los valores obtenidos tras la aplicación de la EQ-de vida se presentan en forma de frecuencias. A continuación podemos observar el perfil de los pacientes parkinsonianos según resultados obtenidos en la EQ-5D (Tabla 15).

Tabla 15. Estadísticos de la EQ-5D

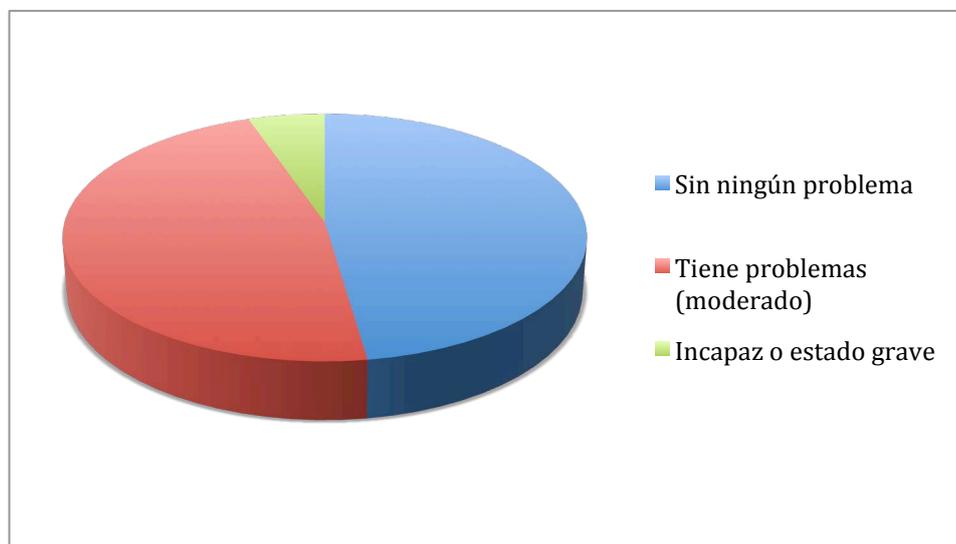
	EQ-5D Movilidad	EQ-5D Cuidado personal	EQ-5D Actividades cotidianas	EQ-5D Dolor/ Malestar	EQ-5D Ansiedad/ Depresión
Media	1,62	1,42	1,59	1,74	1,50
Desviación estándar	,490	,564	,605	,640	,603

Los resultados obtenidos en la EQ-5D nos permite tener una visión del estado global del paciente de EP (Tabla 16). El 47,52% no tiene ningún problema en alguna de las dimensiones. El 46,82% presenta alguna alteración o su estado es moderado. Y el 5,3% presenta problemas graves o es incapaz en la actividad. Más de la mitad de los pacientes están afectados en su nivel de CVRS (52,12%) (gráfico 18).

Tabla 16. Distribución por apartados de la escala EQ-5D en el Grupo total

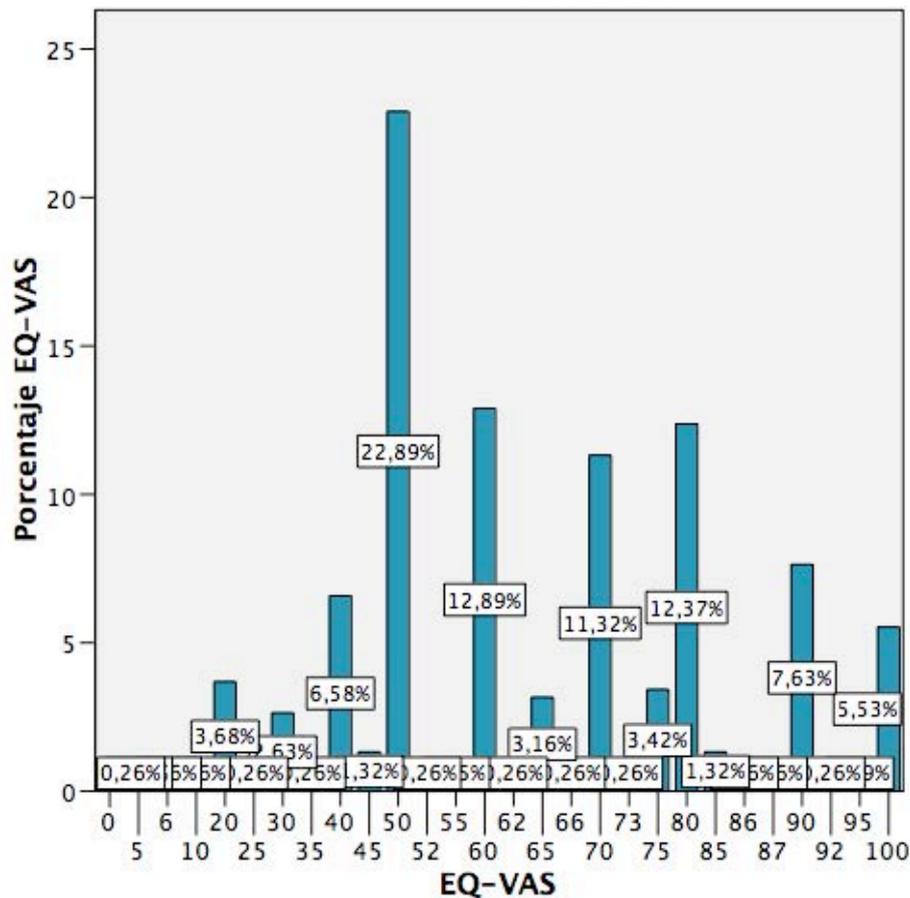
Movilidad	
Sin problemas	37,9
Algún problema	61,8
No puedo	0,2
Cuidado personal	
Sin problemas	61,6
Algún problema	34,7
No puedo	3,7
Actividad	
Sin problemas	46,9
Algún problema	46,9
No puedo	6,2
Dolor	
Sin dolor	36,5
Moderado	52,6
Intenso	10,9
Ansiedad	
Sin ansiedad	55,4
Moderada	38,9
Intensa	5,7

Gráfico 18. Estado global del paciente de EP según la EQ-5D



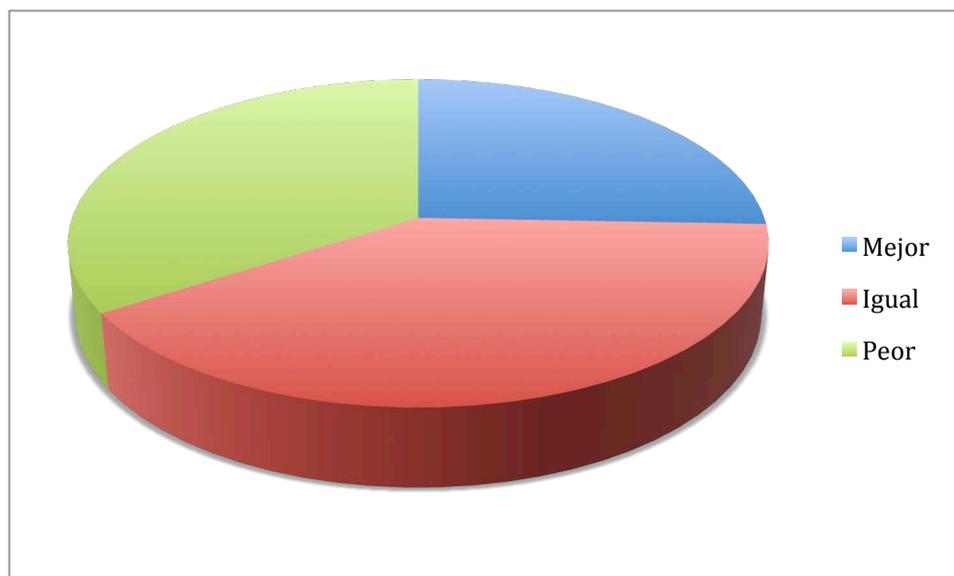
Al evaluar el estado de salud actual con una EVA entre un rango que va del 100 (mejor estado de salud imaginable) a 0 (peor estado de salud imaginable). La media de del estado de salud se sitúa en un 62,79, es decir, por encima del grado 60 del termómetro de la EQ-VAS (\bar{x} : 62,79; σ : 20,404) (gráfico 19).

Gráfico 19. Estado de salud imaginable (EQ-VAS)



Los resultados que hemos encontrado a la pregunta sobre cambio de salud en el último año en la EQ-5D arrojan datos positivos sobre el mantenimiento del estado de salud del paciente durante los últimos 12 meses. El estado que los pacientes presentan tiene un carácter mejor (25,6%), igual (40,2%) y peor (32,4%) (Tabla 10 y gráfico 20).

Gráfico 20. EQ-5D Estado de salud durante los últimos 12 meses



Hemos realizado una correlación de Pearson bivariada entre la escala analógica visual del dolor (EVA) y la EQ-5D que evalúa la CVRS. Existe una asociación positiva entre la intensidad de dolor y la CVRS ($r: -0,298$; $p < 0,01$). Es decir, a mayor dolor empeora la CVRS del paciente de EP.

El Cuestionario sobre dolor nos permite ver en conjunto la repercusión del dolor en la CVRS del paciente. Hemos tomado como referencia los resultados del Grupo prospectivo-FL-Dolor ya que en el estudio del Grupo Retrospectivo (ELEP) no se preguntan datos específicos del dolor. Solo hay una pregunta en la EuroQol en la que aparece un ítem dolor/malestar, pero no es lo suficiente discriminativa, al no ser el ítem específico.

El paciente de EP que padece dolor lleva con él más una media superior a tres meses ($\bar{x}: 3,72$ meses; $\sigma: 0,792$). Un 32% de los pacientes tenían dolor antes del diagnóstico de la EP ($\bar{x}: 0,32$; $\sigma= 0,476$). El 60% de los pacientes le había comentado antes de la evaluación a su neurólogo que tenía dolor o le había preguntado él por ello ($\bar{x}: 0,60$; $\sigma= 0,500$).

El 84% muestra dolor en la zona del lumbago ($\bar{x}: 0,84$; $\sigma: 0,374$). Y el 27% experimentan que este dolor en la zona del lumbago baja por la pierna como si

fuese un calambrazo (\bar{x} : 0,27; σ : 0,456). El número de partes que le duelen al paciente de EP es de tres (\bar{x} : 3,04; σ : 1,620) (Gráfico 21). La aparición de dolor en las diferentes partes oscila entre un 60% y un 20%, siendo la espalda y las piernas donde más dolor perciben (Gráfico 22). Los pacientes parkinsonianos manifiestan dolor en las siguientes partes: cuello (\bar{x} : 0,44; σ : 0,507); hombros y brazos (\bar{x} : 0,28; σ : 0,458); espalda (\bar{x} : 0,60; σ : 0,500); piernas (\bar{x} : 0,56; σ : 0,507); pies (\bar{x} : 0,52; σ : 0,510); en otra parte (\bar{x} : 0,44; σ : 0,507); en todo el cuerpo (\bar{x} : 0,20; σ : 0,408) (Gráfico 22).

Gráfico 21. Número de partes que le duelen al paciente de EP

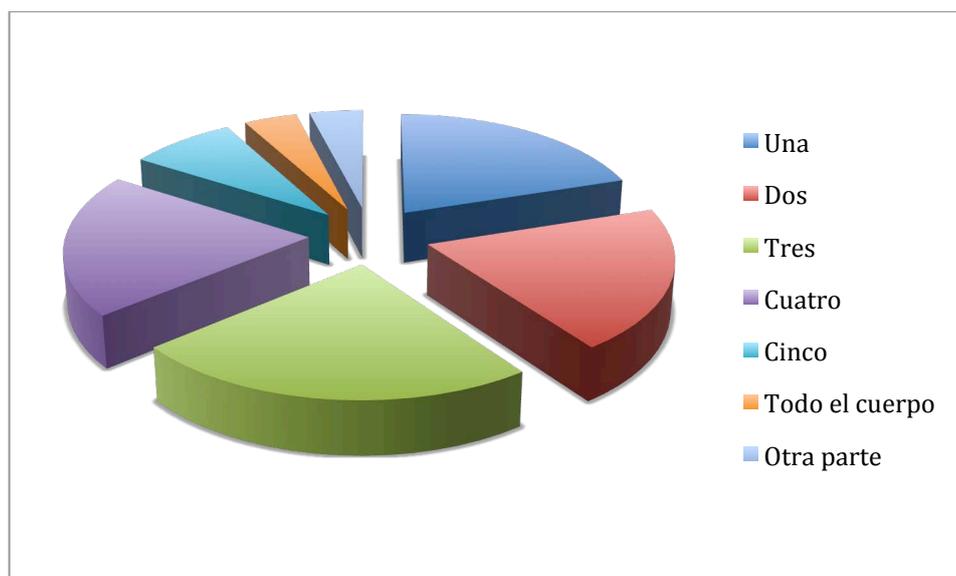
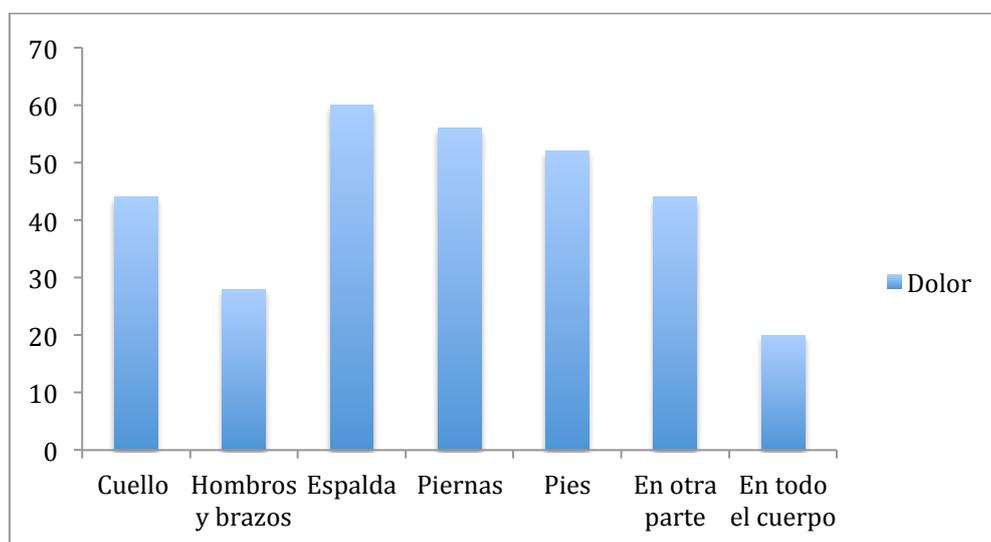
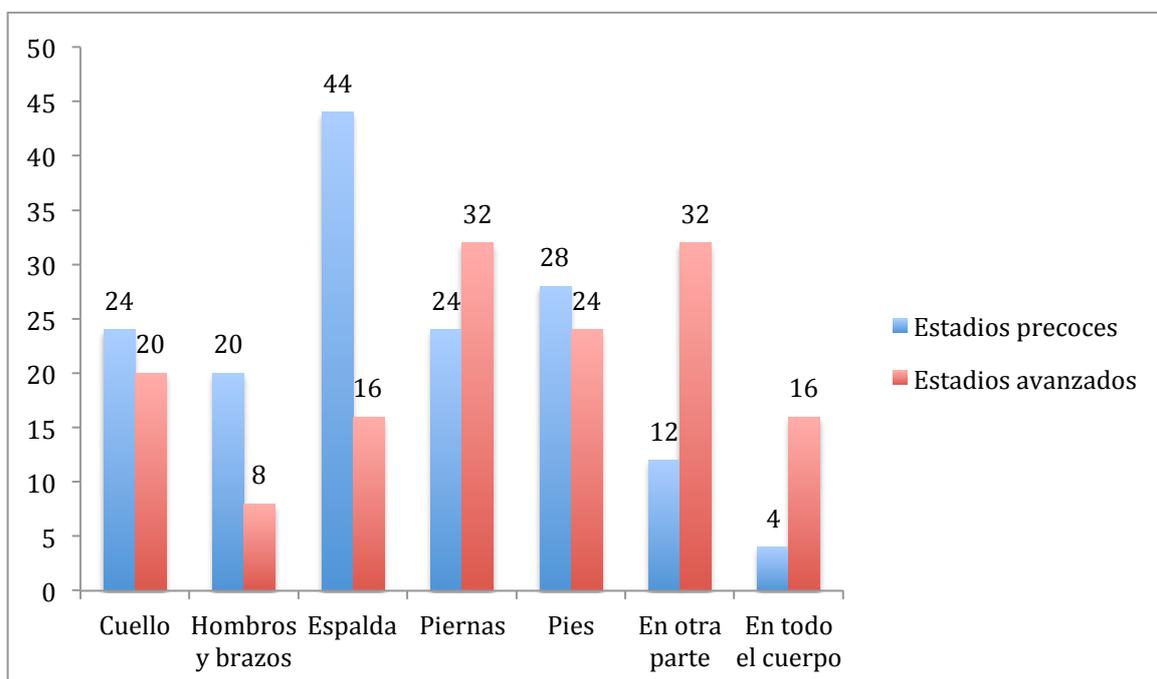


Gráfico 22. Partes del cuerpo que le duelen a los pacientes de EP



De forma complementaria se muestra una distribución de las zonas donde manifiestan dolor los pacientes de EP según el estadio de la Hoehn & Yarh. Los estadios precoces comprenden la fase I y II y los estadios avanzados las fases de la III a la V (gráfico 23).

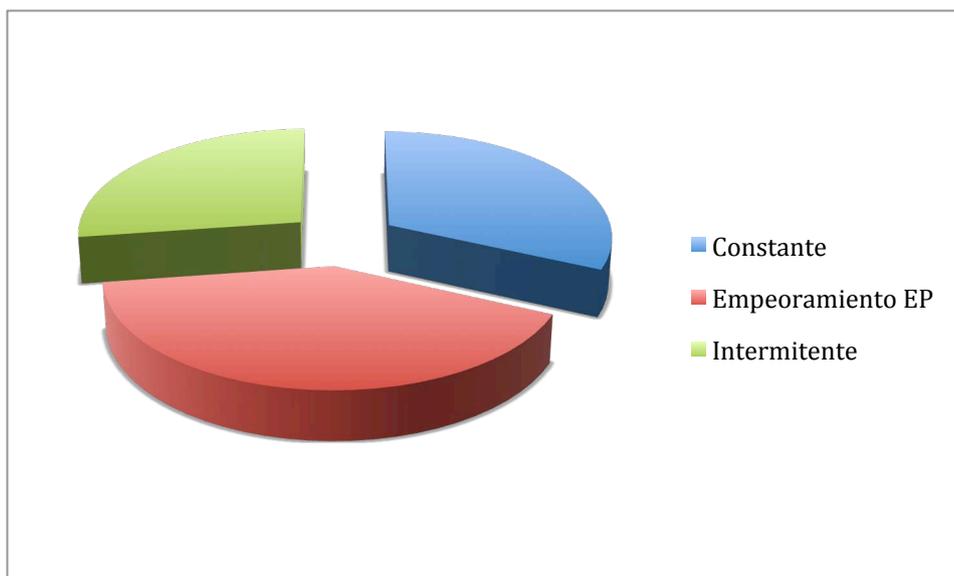
Gráfico 23. Distribución de la anatomía del dolor según los estadios de la EP



Los pacientes parkinsonianos presentan mayor dolor en la parte más afectada por la EP. En la ítem 10 del cuestionario del dolor se evalúa esta cuestión. El 84% de los pacientes estudiados manifiesta que tiene dolor y que éste aparece cuando se encuentra más parado, más lento, más torpe, más rígido o tembloroso, es decir, cuando presenta más alteraciones motoras (\bar{x} : 0,84; σ : 0,374).

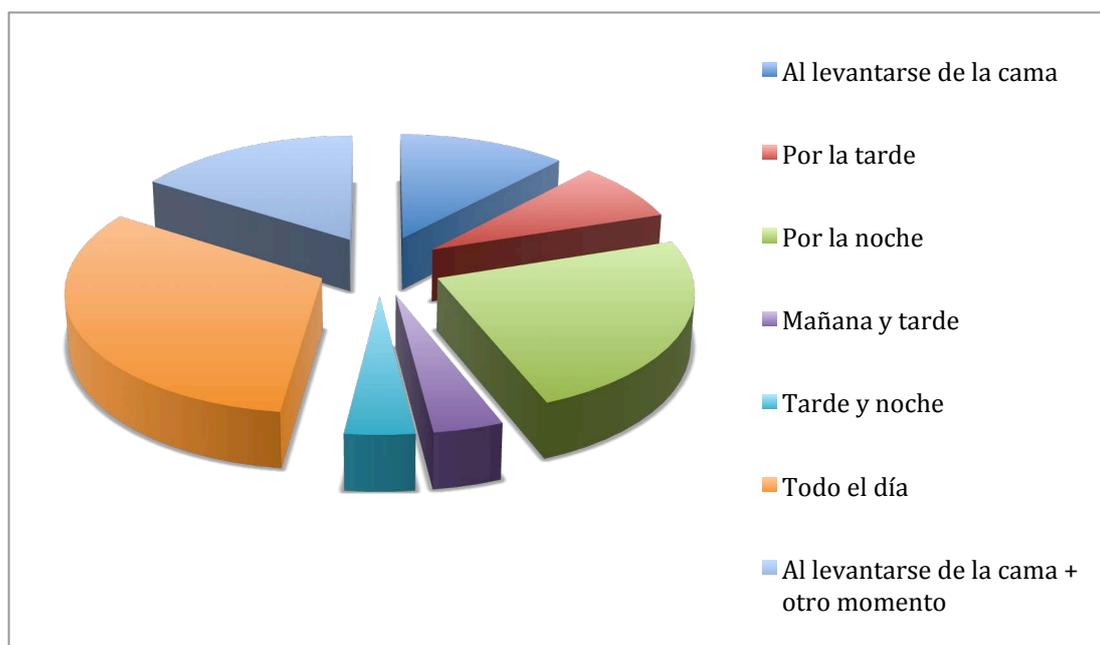
El dolor en la EP aparece en diferentes momentos del día, mermando la CVRS del paciente. En respuesta al ítem 14 del Cuestionario sobre dolor se obtiene como resultado que los pacientes de EP que tienen dolor lo experimentan de manera constante en un 28%, cuando están más torpes o parados, es decir, cuando peor están de la EP en un 36% y de manera intermitente a lo largo del día en un 24%. (Gráfico 24).

Gráfico 24. Aparición del dolor en la EP durante el día



Los pacientes de EP evaluados experimentan dolor durante todo el día (32%); seguido de la noche (24%); al levantarse de la cama (12%); por la tarde (8%); por la mañana y tarde (4%), tarde y noche (4%) y al levantarse de la cama más otro/s momento/s del día (16%). Ninguno manifestó dolor por la mañana de forma aislada. (Gráfico 25).

Gráfico 25. Momento del día en que el paciente de EP tiene dolor



El 60% de los pacientes de EP manifiestan sentir dolor cuando aparecen episodios de rigidez y tirantez en alguno de los miembros superiores o inferiores (ítem 16 del Cuestionario sobre dolor) frente a un 40% que no. El 76% de los pacientes de EP siente dolor durante los episodios de discinesias frente a un 24% que no lo percibe.

Hemos realizado una Correlación de Pearson entre la SCOPA-Motor (Complicaciones motoras) y el Dolor Total (intensidad) en el Grupo Total y hemos encontrado una relación positiva bivariada. Es decir, a mayor gravedad de las complicaciones motoras mayor dolor ($r: 0,239; p < 0,01$).

Como sabemos, la SCOPA-AUT es una escala que nos permite determinar la intensidad global de la afectación autonómica en la enfermedad de Parkinson, evaluando la gravedad de sus síntomas, y su agrupación en subescalas que representan las áreas afectadas. Hemos querido evaluar complementariamente la asociación entre la disfunción autonómica (SCOPA-AUT y sus subescalas) y algunos parámetros específicos (HY; SCOPA-Motor; SCOPA-Cog; MPPRS) y no específicos (HADS-Ansiedad; HADS-Depresión; Dolor; Fatiga; EQ-5D Índice; EQ-5D VAS) en el Grupo total (N=407). (Tabla 14).

Todas las medidas específicas y no específicas están asociadas, excepto la subescala Pupilmotor de la SCOPA-AUT y la SCOPA-Cog y la subescala Sexual de la SCOPA-AUT y la fatiga. Los resultados en la SCOPA-AUT están correlacionados en un nivel moderado con 6 de la escalas de calificación de la EP (Tabla 14). La relación mayor observada se encuentra con la SCOPA-Motor y su subescala ADL, lo cual, implica una estrecha asociación entre disfunción autonómica, CVRS y el estado funcional, un hecho señalado anteriormente (Magerkurth, Schnitzer & Braune, 2005; Rahman, Griffin, Quinn & Jahanshahi, 2008). Por otro lado, la menor relación se encuentra entre SCOPA-AUT y SCOPA-Cog, cuya asociación entre deterioro cognitivo y disautonomía se sugiere (Poewe, 2007).

Por último, la relación es significativa entre la disfunción autonómica global ($r: 0,33; p < 0,01$) y la específica gastrointestinal ($r: 0,30; p < 0,01$), urinaria ($r: 0,25; p < 0,01$), cardiovascular ($r: 0,29; p < 0,01$), termorregulatoria ($r: 0,23; p < 0,01$),

pupilmotora (r: 0,26; p < 0,01) y disfunción sexual (r: 0,20; p < 0,01) así como con la ansiedad (r: 0,44; p < 0,01), la depresión (r: 0,33; p < 0,01), la fatiga (r: 0,33; p < 0,01) y dolor (r: 0,33; p < 0,01). Es decir, a mayor disfunción autonómica mayor dolor. Igualmente a mayor disfunción autonómica mayor merma en la CVRS del paciente. En este sentido, se puede observar esta asociación entre la escala global de la SCOPA-AUT y subescalas con la EQ-5D (Tabla 17).

Tabla 17. Correlación entre SCOPA-AUT y otras medidas

	SCOPA-AUT	Gastro.	Urinario	Cardiov.	Termorr.	Pupilmot.	Sexual
Medidas específicas							
HY	0.41**	0.44**	0.35**	0.22**	0.18**	0.11**	0.27**
SCOPA-Motor	0.55**	0.51**	0.40**	0.30**	0.30**	0.20**	0.36**
Motor Ev.	0.45**	0.40**	0.33**	0.21*	0.17**	0.16**	0.31**
ADL	0.57**	0.51**	0.43**	0.30**	0.29**	0.19**	0.36**
Motor Complic.	0.30**	0.36**	0.18**	0.20**	0.32**	0.13**	0.14**
SCOPA-Cog	-0.33**	-0.24**	-0.17**	-0.20**	-0.50**	-0.68	-0.24**
MPPRS	0.41**	0.33**	0.24**	0.35**	0.17**	0.19**	0.36**
Medidas no específicas							
HADS-A	0.44**	0.40**	0.21**	0.39**	0.29**	0.30**	0.47**
HADS-D	0.33**	0.35**	0.23**	0.27**	0.36**	0.20**	0.44**
Dolor	0.33**	0.30**	0.25**	0.29**	0.23**	0.26**	0.20**
Fatiga	0.33**	0.33**	0.24**	0.35**	0.28**	0.17**	0.13
EQ-5D Índice	-0.46**	-0.45**	-0.27**	-0.30**	-0.39**	-0.21**	-0.23**
EQ-5D VAS	-0.32**	-0.32**	-0.22**	-0.19**	-0.23**	-0.19**	-0.17**

Todas las correlaciones son significativas el nivel $\leq 0.01^{**}$ y significativa en el nivel 0.05 * y no significativa.

Gastro: Disfunción Gastrointestinal; Cardiov: Disfunción Cardiovascular; Termorr: Disfunción Termorregulatoria; Pupilmot: Disfunción Pupillomotor; HY: Escala Hoehn & Yahr; SCOPA: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease; Motor Ev: Evaluación Motora; ADL: Actividades de la Vida Diaria; Motor Complic: Complicaciones Motoras; SCOPA Cog: Cognición; MPPRS: Modified Parkinson's Psychosis Rating Scale;; HADS: Hospital Anxiety and Depression Rating Scale; A: Ansiedad; D: Depresión; EQ-5D-Índice: Índice de calidad de vida. EQ-5D-VAS: Escala visual de calidad de vida.

Existe una asociación entre el deterioro de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria (SCOPA-AUT) y la intensidad de los síntomas depresivos (HADS-Depresión) (r: 0,33; p < 0,01) así como con la ansiedad (r: 0,44; p < 0,01) (tabla 16).

DISCUSIÓN

6. DISCUSION

El análisis de nuestros resultados nos permite dar respuesta a los objetivos marcados y tener una visión global y específica sobre el dolor en los pacientes con EP que es frecuente y que ha sido poco investigado. La detección del dolor es fundamental ya que con frecuencia puede pasar inadvertido y lleva a que algunos pacientes no tengan el tratamiento adecuado.

Es ya bien conocido que el dolor es un síntoma frecuente en pacientes con EP, dado que se observa entre un 40% y un 85% de los casos (Broen, Braaksma, Patijn & Weber, 2012; Lee et al., 2006) y es más habitual e intenso que en sujetos de la misma edad sin la enfermedad (Broetz, Eichner, Gasser, Weller & Steinbach, 2007; Nègre-Pagès, Regragui, Bouhassira, Grandjean & Rascol, 2008; Defazio et al., 2008; Beiske, Loge, Rønningen & Svensson, 2009; Broen et al., 2012).

Desde el punto de vista fisiopatológico, en pacientes con EP y dolor central primario se ha encontrado una falta de habituación de las respuestas simpáticas sudomotoras ocasionadas por estímulos dolorosos repetitivos, lo que sugiere una alteración en el control de los impulsos nociceptivos sobre los centros vegetativos (Schestatsky et al., 2007).

Sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias del umbral entre pacientes de EP, con dolor y sin dolor (Mylius et al., 2009).

A continuación, vamos a analizar las distintas hipótesis planteadas en el estudio en base a los resultados obtenidos tras el análisis de datos realizado.

6.1. Prevalencia de dolor y características globales de la EP

Tomando como base nuestro grupo global, la prevalencia de dolor (72%) está en clara consonancia con otras series: 61 (Barone et al., 2009), 68 (Lee, Walker, Hildreth & Prentice, 2006), 72 (Santos-García et al., 2011), 83 (Beiske et al., 2009) y 85% (Quittenbaum & Grahn, 2004) y es similar a otros estudios (Cury et al.,

2014; Broen et al., 2012; Defazio et al., 2008) dado que en el análisis de los de prevalencia menor deben considerarse el número de casos que analizan (Nègre-Pagès et al., 2008; Page, Weaver, Wilkie & Simuni, 2010).

Además, encontramos una prevalencia similar (73,5%) tomando los resultados extraídos del ítem dolor/malestar analizado en la EQ-5D. Es por ello que consideramos válida nuestra conclusión de que la aparición de dolor es muy frecuente en la EP. Este aspecto como veremos más adelante se relaciona con una notable afectación en las actividades de la vida diaria con lo que nos aproximaríamos a la confirmación de nuestra **hipótesis 3**.

Dado que la edad puede influir en la percepción del dolor, los 65 años de media que encontramos en nuestro estudio resulta algo superior comparada con otros análisis (Djaldetti et al., 2004) e inferior a otros mas (Tinazzi et al., 2006; Beiske et al., 2009) por lo que pensamos que nuestro rango es correcto máxime si consideramos la amplitud de nuestra muestra.

Como ya ha sido citado en el apartado resultados, hemos observado en que el tratamiento inicial de los pacientes parkinsonianos predomina la levodopa (35%), seguida de agonistas dopaminérgicos (34%), cifras similares a los previamente publicados en nuestro entorno (Campos, Linazasoro, Grandas & Martínez-Martín, 2005) y esto podría tener cierta influencia a la hora de analizar un parámetro tan subjetivo como el dolor percibido. Como consecuencia de su uso, la mayor parte de nuestros pacientes se encontraba en situación “On” (82%), casi siempre derivada de la toma de medicación previa a la evaluación, por lo que hemos considerado que este factor puede haber influido en los niveles de intensidad de dolor, dificultando la relación con otros parámetros (p. ej. la rigidez con el dolor) como se comentará con posterioridad.

Llegados a este punto, merece la pena recordar que en más del 50% (56% exactamente) de los pacientes se han encontrado síntomas no motores (SNM) y siendo el dolor uno de ellos, hemos creído conveniente analizar este escenario. En el momento presente se considera esta situación como el resultado del proceso de degeneración caudorostral descrito en los estadios de Braak, que se inicia a nivel del bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior y se van sumando de forma

evolutiva síntomas hasta llegar a la corteza cerebral (Behari, Srivastava & Pandey, 2005).

Considerados globalmente, en nuestra serie los SNM más frecuentes han sido la alteración de la memoria inmediata (96,5%), seguida de la nicturia (84,1%), dolor/malestar, estreñimiento, sialorrea, mareos al levantarse, mareos al esta y con menor frecuencia, ansiedad (36,8%), mareos al estar algún tiempo de pie (34,5%) y depresión (22,3%). En comparación con series similares, en el estudio de Bostantjopoulou et al. la nicturia se halla en segundo lugar al igual que en nuestro estudio, aunque con un menor porcentaje (51,8%), precedida de la urgencia urinaria (54,3%). El estreñimiento también es superior en nuestro estudio (60,9%) con respecto a este otro (45,7%) en el que aparece con menor incidencia la sintomatología afectiva, en este caso, tristeza (42,1%) frente a la depresión que tiene una incidencia mayor que la encontrada por nosotros. (Bostantjopoulou et al., 2013). Los dos estudios de Martínez-Martín et al, por último, situaron a la nicturia en primer lugar (Martinez-Martin et al., 2007; Martinez-Martin, Rodriguez-Blazquez, Kurtis & Chaudhuri, 2011) mientras que nosotros la encontramos en tercero.

En el mismo sentido, un amplio análisis multicéntrico sobre SNM en la EP, denominado PRIAMO, los encuentra en el 98,6% de los pacientes con EP, similar a los obtenidos por nosotros (96,5%) (tomando como referencia la alteración de memoria inmediata) aunque no su distribución cualitativa ni su prevalencia (Barone et al., 2009).

Podemos, pues, afirmar junto con otros muchos autores que los SNM dominan el cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson avanzada y contribuyen a la discapacidad severa, al deterioro de la calidad de vida y acortan la esperanza de vida. (Chaudhuri, Healy, Schapira & National Institute for Clinical Excellence, 2006). Consideramos un valor añadido el que estudio aporte una cuantificación de los SNM en la EP, y es importante hacerlo porque son pobremente reconocidos en estudios similares.

De forma interesante la alteración de la memoria inmediata es el SNM más predominante en nuestro estudio, como ya hemos citado con anterioridad. Para su evaluación nos hemos valido de un ítem de memoria verbal específico que

forma parte de la subescala "Memoria y aprendizaje" de la SCOPA-COG. La predominancia de la afectación cognitiva sobre otros SNM, medida con este instrumento, es un dato novedoso a nuestro entender, sin claras referencias en la literatura neurológica previa. No vamos a desarrollar analíticamente el componente cognitivo en la EP dado que ya ha sido estudiado por múltiples autores y se sale del objetivo de esta tesis doctoral (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2007; Goldman & Litvan, 2011; Caviness et al., 2007; Muslimović, Post, Speelman & Schmand, 2005; Verbaan et al., 2007).

En lo referente a la frecuencia de los SNM en pacientes con EP según sexo en relación con la presencia de ansiedad y depresión es mayor en las mujeres (Hombres: ansiedad: 20.39%; depresión: 5,15%. Mujeres: ansiedad: 25.55% y depresión: 17.9%), en forma concordante con lo descrito por otros autores (Martinez-Martin et al., 2012; Solla et al., 2012).

En el mismo sentido, encontramos una asociación positiva significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y la duración de la EP así como entre el inicio de la enfermedad a una edad temprana y la intensidad de los síntomas depresivos (0,15; $p < 0,05$), hecho también constatado en la literatura (Rojo et al., 2003; Stella, Bucken-Gobbi, Gobbi & Sant'Ana-Simões, 2007). Además, la sintomatología ansiosa es significativamente peor para las mujeres y para los pacientes con EP en edades más tempranas ($r: -0,11$; $p < 0,05$). Este hallazgo también coincide con otras evidencias previas (Schrag, Hovris, Morley, Quinn & Jahanshahi, 2003; Mondolo et al., 2007; Calne, Lidstone & Kumar, 2008; Rodriguez-Blazquez, Frades-Payo, Forjaz, de Pedro-Cuesta, J., & Martinez-Martin, 2009).

Si analizamos nuestra serie con respecto a la edad de debut de la EP hemos encontrado que en los pacientes que debutaron de forma precoz (antes de los 50 años) hubo un predominio de alteración cognitiva (88%), dolor/malestar (71%), sialorrea y estreñimiento (60%), ansiedad (59%), sudoración excesiva (58%) y sueños vívidos (50%). La depresión (25%) fue mayor en el grupo de inicio antes de los 50 años que en el de inicio posterior. En cambio, los SNM que predominaron cuando la EP comenzó a los 50 o después son alteración cognitiva (72%), dolor/malestar (60%), estreñimiento (58%) y urgencia miccional (57%).

(Carod-Artal, Ziomkowski, Mesquita, & Martínez-Martin, 2008).

En base a ello en múltiples síntomas precoces el córtex tendría responsabilidad crucial.

6.2. El dolor en la EP. Tipos, frecuencia, percepción y eficacia de la terapia dopaminérgica en su control

En los estadios precoces de la EP parecen diferenciarse un dolor axial (espalda y cuello) que puede resultar de la rigidez en la cintura escapular o lumbar de un dolor en las piernas. Éste hallazgo podría ser responsabilidad directa de la degeneración dopaminérgica responsable de un síndrome de piernas inquietas (por denervación dopaminérgica de las vías que llegan a la médula) o de la aparición de distonías Off. En cambio, en los estadios avanzados, el dolor puede ser mucho más difuso y generalizado siendo causado por eventualidades motoras propias de la enfermedad (discinesias, acatisia, distonía del periodo *off* – en casi el 40% de los casos-), o coexistir un dolor no distónico de tipo músculo esquelético, articular o radicular –en el 20%- (Ford, 2010), como curiosamente ya citaba James Parkinson en su artículo original sobre la «parálisis agitante» (Parkinson, 1817).

Sin embargo, y como se ha comentado arriba, cuando se realizan interrogatorios detallados el 10-30% los pacientes parkinsonianos revelan otros tipos de dolor, más complejos, y de difícil explicación por los fenómenos anteriormente descritos (Quinn, Lang, Koller & Marsden, 1986).

Esta sintomatología incluye dolores quemantes, lancinantes, profundos, con hormigueo o picazón, en regiones corporales no bien definidas, generalmente en el lado de mayor compromiso motor, con sensación vaga de tensión y malestar, que pueden preceder a los síntomas clásicos parkinsonianos (Djaldetti et al., 2004). De forma interesante estudios especialmente diseñados para definir este síntoma no motor (Defazio et al., 2008) no describen en detalle las características de ese dolor en sus pacientes.

Una de las razones de nuestro diseño ha sido precisamente pormenorizar en forma detallada los tipos de dolor del paciente parkinsoniano así como su frecuencia. Como se comentó en el apartado “resultados” el dolor del parkinsoniano se percibe con mayor frecuencia como una corriente eléctrica (64%), calor (60%), frialdad (60%), punzante (52%), difuso (52%), interno (40%), acorchamiento u hormigueo (40%), tirante (32%), adormecimiento o entumecimiento (24%), opresivo (24%), quemante o abrasivo (16%), palpitante (12%), escozor (4%), y otra forma (48%). Nuestros resultados son claramente diferentes a los encontrados en otros estudios como el de Djaldetti et al. (2004) que describen un dolor predominantemente como quemante y picazón. En cambio, estudios posteriores han descrito el dolor utilizando una terminología mucho más sindrómica e interpretada por el investigador o clínico, similar a la que se utiliza en los estadios avanzados (musculoesquelético (70%), distónico (40%), neuropático radicular (20%,) y neuropático central (10%) (Beiske et al., 2009)

Con todo, en la revisiones publicadas las descripciones más frecuentes del dolor en parkinsonianos son del tipo “ardor”, “picazón”, “quemazón” y “hormigueo”, constante, habitualmente en consonancia con lo que el propio paciente experimenta (Djaldetti et al., 2004; Defazio et al., 2008; Schestatsky et al., 2007; Tinazzi et al., 2006; Beiske et al., 2009) y por ello hemos decidido adoptarla para nuestro análisis. Estos estudios tienen en común con el nuestro la representación y predominio del la alteración sensitiva descrita en estos términos. Además, son coincidentes en que el dolor está usualmente localizado en el lado motor afectado, especialmente en el estado *off*, sin déficit sensorial explorable, ni limitado a un dermatoma o a una distribución neurológica específica.

Sin embargo, en nuestra opinión se precisan más estudios en este sentido que ayuden a disponer de una configuración del mapa tipológico del dolor y utilicen una terminología uniforme más similar a la empleada por el propio paciente, así como relacionarlo específicamente con el tipo de medicación dopaminérgica dado que en nuestro criterio puede influir.

Hemos considerado asimismo útil separar los tipos de dolor en relación a la cantidad de ellos que se percibe y no a la calidad, que es la mayormente

expresada en los trabajos previamente citados. Un paciente con EP puede percibir entre uno y tres tipos de dolor simultáneamente. La frecuencia de la cantidad de tipos de dolor es la siguiente: un tipo de dolor (12%), dos tipos de dolores (16%) y tres tipos de dolores (72%)⁴². La media de tipos de dolor en nuestro estudio es superior a 2 tipos (\bar{x} : 2,60 \pm 0,63; rango: 1-3). En un estudio nacional, en cambio, se ha hallado una presencia menor (Santos-García et al., 2011), que describe como superior a un tipo de dolor (1,34 \pm 0,63) contando también con que su rango está comprendido entre 1-4. Podemos decir, pues, que en torno a un tercio de nuestros pacientes con dolor presentaba más de un tipo de dolor y este resultado es superior a los publicados, quizá debido a la exhaustividad del cuestionario por nosotros utilizado. Beiske et al. (2009) evidenciaron que hasta el 47% presentaba más de un tipo de dolor, y Lee y et al. (2006) hasta en el 70,7% de los casos, presentando un 22,8% cuatro o más tipos, con una media de 2,3 \pm 1,57 por paciente. Con la metodología por nosotros diseñada detectamos no sólo que el dolor es frecuente en la EP, sino que en muchas ocasiones coexisten diversos tipos (Beiske et al., 2009; Lee y et al., 2006; Tinazzi et al., 2006; Nègre-Pagès et al., 2008; Hanagasi, Akat, Gurvit, Yazici & Emre, 2011) hallazgo que se puede matizar y ajustar el manejo clínico correcto del dolor dependerá del tipo o tipos coexistentes (Santos-García et al., 2010a).

Nuestros resultados indican pues que el dolor es muy variable por lo que podemos confirmar la **hipótesis 2** respecto a la configuración multimodal del dolor y responder a nuestro primer objetivo principal.

En lo referente a la distribución por sexos en nuestra serie el dolor se ha presentado con una mayor frecuencia y grado de intensidad en mujeres (56%) que en hombres (44%) . El dolor en la EP se presenta según sexo con una frecuencia en base a la cantidad de tipos de dolores: en mujeres (1 tipo: 14,28%; 2 tipos: 7,14%; 3 tipos: 78,57%, n=14) y en hombres (1 tipo: 9,09%, n=11); 2 tipos: 27,27%; 3 tipos: 63,63% (N=25). (Gráfico 6). Hay más frecuencia de un tipo de dolor en las mujeres con respecto a los hombres. En cambio los hombres presentan dos tipos de dolores con más frecuencia que las mujeres. En el Grupo

⁴² Están agrupados tres tipos o superior a esta cantidad.

Retrospectivo-FL-Dolor no hemos encontrado una asociación positiva entre dolor y sexo al ser la muestra pequeña. Sin embargo, en el Grupo Total (N=407), si hemos encontrado una relación positiva significativa entre sexo y dolor ($r: 0,25$; $p < 0,01$).

Podríamos decir que, en resumen, en base a nuestros resultados el sexo femenino se asocia al dolor en la EP, algo bastante bien ratificado en estudios previos: En el estudio de Beiske et al. (2009) sólo el sexo femenino se comportó como un predictor independiente de dolor. En otras series menos exhaustivas su presencia no se asoció al sexo (Tinazzi et al., 2006; Nègre-Pagès et al., 2008; Hanagasi, Akat, Gurvit, Yazici & Emre, 2011; Rana, Kabir, Jesudasan, Siddiqui & Khondker, 2013), edad, tiempo de evolución o estadio motor (Lee et al., 2006; Tinazzi, 2006).

Desde nuestro punto de vista, no sólo los condicionamientos sociales y los factores psicosociales influyen en las diferencias sexuales en la percepción del dolor, sino que las hormonas sexuales y diferentes sistemas opioides endógenos también podrían ejercer un papel de influencia. Nuestros resultados están en línea con los hallazgos que manifiestan que las mujeres asimilan el dolor de forma más intensa e informan más frecuentemente que los hombres (Keogh & Denford, 2009).

Aunque no era nuestra idea inicial, planteamos la **hipótesis 10** porque se tiende a pensar que no tendría que haber diferencias significativas en la apreciación del dolor según el sexo ya que los estudios previos no eran concluyentes en este aspecto. (Hanagasi et al., 2011). Sin embargo, el resultado encontrado en nuestro estudio no confirmó esta hipótesis.

6.3. Análisis de la percepción de dolor de forma cuantitativa en pacientes parkinsonianos

El dolor parkinsoniano se ha descrito como un dolor que presenta características lancinantes y profundas. En este sentido, nos ha interesado determinar la

intensidad con la que el paciente con EP percibe el dolor como más intenso y la frecuencia de aparición de este síntoma. Como ya hemos citado anteriormente en el apartado resultados, el dolor en la EP se percibe con mayor frecuencia como una corriente eléctrica, con sensaciones térmicas, punzantes, difusas, internas, con hormigueo, quemazón y escozor o picazón generalmente en el lado de mayor compromiso motor, con sensación vaga de tensión y malestar, que pueden preceder a o coexistir con los síntomas clásicos parkinsonianos (Djaldetti et al., 2004).

Los pacientes con EP que presentan dolor durante la evaluación tienen unos niveles de intensidad moderados y suelen encontrarse en “On”, aspecto que conviene dejar aclarado antes de su análisis exhaustivo porque pueden matizar su resultado. Experimentan un dolor superior a un grado de intensidad de 50 en la escala análoga visual (EAV) el 31% y entre el 50 y el 100 de grado de intensidad se encuentra el 72%. Los pacientes parkinsonianos expresan que el dolor lo perciben como intenso siempre (50%) y muy a menudo (24%). Además, haciendo una evaluación de la intensidad de dolor por grado, observamos que existe una gran presentación a partir de un grado de dolor de 60 (32%) y entre los comprendidos entre 70-100 (36%). Una limitación de nuestro estudio puede ser el hecho de la influencia de la medicación dopaminérgica o analgésica sobre la prevalencia del dolor. Esto afecta sobre todo a la intensidad del dolor, su propia ocurrencia e influye en que la frecuencia de dolor sea menos dependiente.

Además, hemos encontrado que la duración de la enfermedad se correlaciona con la intensidad y frecuencia del dolor (dolor intensidad: $r: 0,138$; $p < 0,01$; dolor frecuencia: $r: 0,168$; $p < 0,01$). En resumen, la duración de la enfermedad parece ser un factor crucial en la severidad del dolor.

Al estudiar la correlación entre los pacientes en estado on-off y el dolor no se han encontrado evidencias de asociación en el Grupo Retrospectivo ni el Grupo Prospectivo-FL-Dolor. En cambio si hemos demostrado diferencias entre los periodos *off* y *on* y el umbral del dolor en el Grupo Prospectivo-FL-Dolor. La relación es significativa de forma inversa, es decir, cuando el paciente está en “Off” experimenta más dolor que cuando se encuentra en periodo “On” algo por

otra parte, sugerido (Valkovic et al, 2015).

Pero en la revisión bibliográfica realizada no es clara la relación del dolor con los períodos *on* y *off*. Schestatsky et al. (2007) y Brefel-Courbon et al. (2005) encontraron que en condiciones *off* los pacientes con EP y dolor tuvieron menor umbral al dolor producido por estímulos térmicos. Por otra parte, Djaldetti et al. (2004) no hallaron dichas diferencias, entre los periodos *off* y *on*. Además, utilizando tomografía por emisión de positrones en pacientes con EP sin dolor, durante el estado *off* se encontró un aumento, inducido por estímulos dolorosos, de la activación en las cortezas insular y prefrontal derechas, y en la corteza cingular izquierda, comparado con sujetos controles, lo que permite sugerir un aumento en la activación de áreas centrales relacionadas con el procesamiento de la información nociceptiva, en los pacientes con EP en los que la duración de la EP se correlaciona con la intensidad y frecuencia del dolor como en nuestra serie.

Por otro lado, nuestro estudio se ha planteado comprobar la eficacia del tratamiento dopaminérgico en el control del dolor porque creemos que la terapia dopaminérgica podría mejorarlo. Disponemos de datos para decir que el tratamiento dopaminérgico es eficaz para el control del dolor en el 48% de los pacientes. En este sentido, podemos confirmar la **hipótesis 4** de nuestro planteamiento justificativo y responder a nuestro tercer objetivo principal de una forma positiva. Sin embargo, este aspecto es controvertido en la literatura: Unos autores (Brefel-Courbon et al., 2005) han publicado que la administración de levodopa reducía de manera significativa la percepción de dolor y otros no encuentran eficacia del tratamiento dopaminérgico al considerar que la base dopaminérgica de este dolor no es importante (Djaldetti et al., 2004).

En los casos en los que no hay eficacia del tratamiento dopaminérgico en el control del dolor los pacientes parkinsonianos reciben analgésicos generales con respuesta habitualmente positiva: el tratamiento analgésico estándar prescrito mejora el dolor en nuestra serie en un 78,8%. En base a este hallazgo podemos confirmar la **hipótesis 5** de nuestro estudio.

Con respecto a la cualidad del dolor hemos encontrado aspectos interesantes desde el punto de vista clínico. Los pacientes parkinsonianos perciben el dolor de forma diferente según la instauración del tratamiento dopaminérgico y todos lo perciben como quemante cuando toman levodopa y agonista dopaminérgico.

No debe olvidarse que la levodopa y/o los agonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección en la fases iniciales y medida de la EP, 1 de la escala Hoehn & Yahr (4,1%) y la combinación de tratamientos en la fase 2-4 (2: 16,7%; 3: 20,8%; 4: 4,1%) (Montastruc, Rascol & Senard, 1999; Weiner, 1999).

En los casos que toman levodopa les sigue unas tres cuartas partes que lo perciben como palpitante, tirante, punzante. En los casos toman agonista dopaminérgico lo perciben en un 75% como adormecimiento, interno, descarga eléctrica, frialdad y calor. Sin embargo, todos los pacientes parkinsonianos que reciben levodopa+agonista tienen una percepción del dolor como palpitante, difuso y otra forma, seguido de los que lo perciben como quemante y opresivo. Cuando el tratamiento es combinado los componentes diferenciales son mayores, es decir, se percibe más como palpitante y descarga eléctrica. Otros autores (Djaldetti et al., 2004) han encontrado hallazgos similares (dolor en la EP se percibe como quemante) pero la mayor parte de los trabajos no concretan excesivamente estos aspectos (Truini, 2013).

Estos resultados nos permiten confirmar la parte de la **hipótesis 2** relacionada con el tipo de medicación y su influencia en la percepción del dolor en la EP.

6.4. El dolor y sus implicaciones afectivas y autonómicas

Considerados en forma global, los pacientes afirman mayoritariamente que su dolor si tiene relación con la EP (el 79,2% de nuestra serie). Por tanto, podemos responder con este hallazgo a nuestro primer objetivo secundario.

El enfermo de EP tiene una disminución de la actividad simpática. Concretamente se observa el aumento de PA sistólica, media y diastólica generado por la

contracción isométrica, la FC cambia mucho menos. En dos pacientes nuestro subestudio del dolor (FL-Dolor) la actividad simpática está disminuida (FG y MLOH) y además la sensibilidad nociceptiva también está disminuida. Es decir, esto estaría en consonancia con la denervación simpática ya conocida en los pacientes parkinsonianos por estudios en el miocardio (Campos et al., 2003). Se podría interpretar, por tanto, que el hecho de no tener respuesta al dolor se debe a una disminución simpática. Además, los resultados de nuestro estudio del SNA concuerdan con otros similares en los que se ha comprobado que la sensibilidad nociceptiva disminuye en la EP según parámetros estándares en la población normal (Djaldetti et al., 2004). Aunque no está definida la causa del dolor central en los pacientes con EP, se ha sugerido que las alteraciones del sistema dopaminérgico podrían conllevar también alteraciones en el procesamiento de la información nociceptiva a nivel del tálamo (Djaldetti et al., 2004), o a circuitos neurales aberrantes que generarían un dolor tipo *kindling*, ya que existen evidencias de la participación de los ganglios basales en el control de aspectos discriminativos, cognitivos y afectivos de la nocicepción (Chudler & Dong, 1995; Borsook, Upadhyay Chudler & Becerra, 2010).

Aunque la muestra de nuestro subestudio destinado a intentar aclarar este aspecto es pequeña, se puede decir que los parámetros neurofisiológicos están relacionados con los umbrales de dolor. Una aportación derivada ha sido el registro de diversos parámetros evaluados en la EP (frecuencia cardíaca, fastfourier transform (FFT) y Autorregresión (AR), actividad simpática (LF) y actividad parasimpática (HF), entre otros) que nos ha permitido disponer de la información en canales con los registros autonómicos respectivos. Consideramos que sería recomendable hacer esta valoración autonómica de forma rutinaria – como un test complementario en la EP- dado que podría conllevar la modificación del abordaje terapéutico. Como protocolo, este test debería de ser acompañado una escala de dolor en la enfermedad de Parkinson que en la actualidad se encuentra disponible y ya ha sido validada (Chaudhuri et al., 2015).

En nuestro subestudio, hemos encontrado que los enfermos con EP tienen un umbral menor para el frío a través del Cold-Ice (Wen et al., 2012). Igualmente los pacientes con EP y dolor tienen un umbral para el dolor producido por estímulos

de calor significativamente menor que el de los pacientes con EP sin dolor y que el de los controles sanos, tal como demuestran otros autores (Djaldetti et al., 2004). Llegados a este punto podemos confirmar la **hipótesis 8** planteada en estudio, ya que la evaluación de la función vegetativa nos aporta resultados que podrían tener implicación en la mejoría del control del dolor que sufren los pacientes parkinsonianos.

Si consideramos la influencia de los trastornos del humor en la percepción del dolor en la EP, debe comenzarse porque la fisiopatología de la depresión en la EP sigue siendo un tema de controversia (Fibiger, 1984; Mayberg & Solomon, 1995; Lieberman, 2006a; Tandberg, Larsen, Aarsland, Laake & Cummings, 1997).

Aunque el trastorno funcional y los factores psicosociales interfieren en el estado de ánimo del sujeto (lo que sugiere que la depresión podría ser un proceso emocional reactivo), los factores neuroquímicos específicos, como la falta de dopamina, serotonina y norepinefrina, intervienen probablemente en la etiopatogenia de este trastorno afectivo en la EP (Mayberg & Solomon, 1995).

Así, la alteración de las vías serotoninérgicas hacia la región orbitofrontal contribuiría a la génesis de la depresión en la EP (Fibiger, 1984; Alexander & Crutcher, 1990; Paulus & Jellinger, 1991; Chia, Cheng, Chuo, Cheng & Cu, 1995).

Se acepta que los circuitos que unen las regiones frontales con las áreas subcorticales (p. ej., los ganglios basales) desempeñan un papel importante en la modulación del estado afectivo y el comportamiento del individuo (Graybiel, 2000; Alexander & Crutcher, 1990; Paulus & Jellinger, 1991).

Barbosa et al. (1997) hacen referencia a los beneficios del tratamiento de la depresión con antidepresivos de acción serotoninérgica, lo que refuerza la hipótesis de la depleción de serotonina en pacientes con EP.

Los factores fisiopatológicos de la depresión también se podrían explicar por la hipótesis dopaminérgica adoptada hace unas pocas décadas por Fibiger (1984). Esta hipótesis considera que la degeneración de las vías mesolímbica y

mesocortical relacionadas con el sistema dopaminérgico constituyen una base neurobiológica de la depresión. Este aspecto corrobora la hipótesis de que la depresión en la EP no está establecida solamente por un perfil emocional “reactivo”, sino como un trastorno que, además de los factores psicológicos, conlleva una serie amplia y compleja de componentes neurobiológicos (Graybiel, 2000).

Al evaluar la influencia del estado de ánimo en la percepción del dolor –el segundo de nuestros objetivos secundarios– se identifica una prevalencia elevada entre nuestra población (Graybiel, Aosaki, Flaherty & Kimura, 1994). Los síntomas de ansiedad (HADS-A), con una prevalencia elevada en la EP (Nuti et al., 2004), se asocian considerablemente a los síntomas depresivos (HADS-Depresión) según nuestros resultados. Esta asociación parece contribuir aún más a tener mayores dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria, y corrobora los datos de Hurwitz & Calne (2001).

Como ya sabemos, la depresión es un trastorno afectivo común en la EP, con una prevalencia media de alrededor del 40% (Starkstein et al., 1990; Marder, Tang, Cote, Stern & Mayeux, 1995; Cummings, 1992; Kostic, 1994; Graybiel, 2000). En cambio, en nuestro estudio Prospectivo FL-Dolor hemos encontrado una prevalencia del 72%, siendo por tanto una tasa elevada que nos permite observar la incidencia de trastorno afectivo relacionado con el dolor.

Los datos obtenidos sugieren que las escalas de ansiedad y depresión (HADS-Ansiedad y HADS-Depresión) parecen medir diferentes aspectos de los trastornos afectivos más que un índice general de trastorno emocional. Además, diversos estudios epidemiológicos y clínicos refieren un elevado porcentaje de coexistencia de ambos síndromes (Ruiloba & Gastó-Ferrer, 1990). Nuestros resultados arrojan una frecuencia de 68,29% de pacientes afectados por uno u otro cuadro clínico. Aparte, la muestra de 25 pacientes pertenecientes al Grupo Prospectivo (FL-Dolor) están mucho más afectados que el resto del Grupo Retrospectivo (ELEP) (N=407) (\bar{x} de HY en ELEP: 2,08; \bar{x} de HY en FL-Dolor: 2,56) respecto a la escala Hoehn & Yarh y es por esto, que interpretamos que están más depresivos.

Sin embargo, los resultados sobre frecuencia de depresión encontrados en el estudio ELEP son inferiores a los de otras investigaciones. El ELEP sitúa la depresión en un 12,8% y la ansiedad en un 21,7% (Martinez-Martin et al., 2008). Esto puede deberse a la utilización de esta escala en la población parkinsoniana y al establecimiento de un punto de corte situado en 11, que puede no discriminar a un número importante de pacientes con depresión y ansiedad (Barczak et al., 1988; Moorey et al., 1991; Carroll, Kathol, Noyes, Wald & Clamon, 1993; Rico, Restrepo & Molina, 2005).

Los síntomas físicos y las señales de la depresión se superponen con frecuencia a las manifestaciones clínicas de la EP y se debe tener cuidado a la hora de analizar los datos de las escalas. En nuestro estudio la utilización de la escala HADS ha favorecido la discriminación de los síntomas puramente psicológicos de los físicos para evaluar la depresión en los pacientes con EP. Dicha escala permite aislar la naturaleza psicológica de los síntomas de los síntomas puramente físicos (Zigmond & Snaith, 1983; Botega, Bio, Zomignani, Garcia & Pereira, 1995).

Hemos encontrado una relación significativa con la Correlación de Pearson entre la HADS y la percepción del dolor. Por tanto, interpretamos que un mayor grado de depresión conlleva una mayor percepción del dolor y también a mayor dolor, mayor nivel de depresión. Nuestro hallazgo concuerda con los de Negre-Pages et al. (2008) y puede ir en línea similar a otros autores que comprueban como el dolor (crónico) muestra una clara correlación con la severidad de la depresión y reduce la calidad de vida (Bernfort et al., 2015; Valkovic et al., 2015), tal y como que fue descrito a finales de la década de los noventa por Fishbain et al. (1997). Aunque desde nuestro punto de vista sea una idea intuitiva, hay autores que no la comparten, como Hanagasi et al., que no encontraron correlación entre el dolor y la depresión (Hanagasi et al., 2011) y solo unos pocos estudios recientes han examinado el impacto del dolor en el estado afectivo y en la calidad de vida en la EP, obteniéndose resultados contradictorios (Quittenbaum & Grahn, 2004; Roh et al., 2009; Ehrt, Larsen & Aarsland, 2009; Santos-García et al, 2011; Valkovic et al., 2015).

Hemos encontrado que las subescalas de la HADS incrementan sus puntuaciones significativamente con la progresión de la EP (Rodríguez-Blázquez, Frades-Payo, Forjaz, de Pedro-Cuesta & Martínez-Martin, 2009). Como es conocido los síntomas de ansiedad (HADS-Ansiedad) se asocian considerablemente a los síntomas depresivos (HADS-Depresión). En este sentido, podemos decir que los síntomas de ansiedad (HADS-ansiedad), que tienen con una prevalencia elevada en la EP (Nutt et al., 2004), se asocian considerablemente a los síntomas depresivos (escala de HADS-Depresión). Esta asociación parece contribuir aún más a tener mayores dificultades en la realización de las actividades de la vida diaria, y corrobora los datos de Hurwitz, Calne et al (2001).

Los síntomas depresivos son más intensos conforme avanza la EP y el paciente alcanza una discapacidad leve a moderada (se adentra en la fase 3 de la Hoehn & Yahr). Destacamos que nuestro estudio incluye un número mayor de pacientes en las fases inicial e intermedia que en las fases finales. Nuestros resultados muestran una tendencia similar a la demostrada por Rojo et al. (2003), quienes pusieron de manifiesto una asociación significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y el deterioro del estado motor medido por la escala Hoehn-Yahr. En cambio, estos resultados difieren parcialmente de los obtenidos por Starkstein et al. (1990), quienes describieron síntomas depresivos más graves, incluyendo una depresión mayor, en pacientes en las fases uno y cuatro de la escala Hoehn-Yahr.

Sobre la base de la correlación de Pearson encontramos una asociación positiva significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y la duración de la EP, así como entre el inicio de la enfermedad a una edad temprana y la intensidad de los síntomas depresivos y estos resultados son compatibles con los de otros múltiples estudios llevados a cabo anteriormente (Goetz, Tanner, Levy, Wilson & Garron, 1986; Starkstein et al., 1998; Starkstein et al., 1990; Kostic et al., 1994; Weintraub et al., 2004; Lieberman, 2006a; Stella, Bucken-Gobbi, Gobbi & Sant'Ana-Simões, 2007).

Sin embargo, otros autores como Rojo et al. (2003) y Gupta et al. (2000) no

encontraron una relación significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y la duración de la EP, y Holroyd et al (2005) no observaron relación alguna entre el inicio de la EP a una edad temprana y la intensidad de los síntomas depresivos. Por tanto, estos resultados contradictorios de los estudios exigen otras estrategias de investigación.

Las puntuaciones de la HADS-Ansiedad son significativamente peores para las mujeres con EP (Mondolo et al., 2007) y para los pacientes con EP en edades más tempranas ($r:-0,11$; $p < 0,05$), e clara concordancia con otras evidencias previas (Calne et al., 2008; Schrag et al., 2003). Podemos, por tanto, concretar que el sexo es un factor de riesgo para la depresión en pacientes con EP según nuestros resultados y los de otros autores (Baba, Putzke, Whaley, Wszolek & Uitti, 2005; Ehrt et al., 2007), aunque no todos estén de acuerdo (Horn, 1974).

Según los resultados obtenidos, existe una relación positiva entre la SCOPA-Motor (Complicaciones motoras) y la HADS-Depresión. Igualmente existe una relación positiva entre la SCOPA-Motor (Total) y la HADS-Depresión y entre la SCOPA-Motor (AVD) y la HADS-Depresión. El análisis estadístico confirma la asociación significativa entre los síntomas depresivos con trastorno motor y las dificultades a la hora de realizar las actividades de la vida diaria. Así podemos inferir que los pacientes parkinsonianos con mayores complicaciones motoras presentan síntomas depresivos más graves (HADS-Depresión) en comparación con los pacientes con un deterioro motor de menor gravedad. Estos resultados concuerdan con los datos de otros investigadores, que han evidenciado una relación importante entre la gravedad de la depresión y los diferentes niveles de incapacidad física en la EP (Gupta & Bhatia, 2000; Holroyd, Currie & Wooten, 2005).

De otra parte, en nuestro estudio los síntomas depresivos presentan una relación inversa con la edad de inicio de la EP y una relación positiva con la duración de la enfermedad. Estos datos sugieren que la depresión se relaciona con el deterioro de la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, lo cual se había sugerido en análisis anteriores, principalmente en pacientes en las fases moderada o avanzada de la EP (Gupta & Bhatia, 2000; Shulman, Taback,

Rabinstein & Weiner, 2002; Holroyd, Currie & Wooten, 2005). Sin embargo, no debe olvidarse que la puntuación media de la escala de Hoehn-Yahr en nuestros pacientes fue de 2,08 y que ello puede constituir un sesgo en la interpretación de este parámetro.

En cualquier caso existe una asociación entre el deterioro de las actividades funcionales de la vida diaria (SCOPA-AUT) y la intensidad de los síntomas afectivos (depresivos – HADS/Depresión- y ansiedad HADS/Ansiedad-) siendo para nosotros evidente que la gravedad de los síntomas depresivos es mayor en los pacientes con una capacidad menor de realizar las actividades de la vida diaria. Nuestros resultados son similares a los de varios estudios que evalúan síntomas depresivos, incluyendo la depresión mayor, en pacientes parkinsonianos con una incapacidad grave a la hora de realizar las actividades de la vida diaria o con un deterioro de la autonomía personal (Shulman et al., 2002; Fibiger, 1984; Gupta & Bhatia, 2000).

Nuestros resultados también concuerdan con los de Holroyd et al. (2005), quienes evidenciaron una asociación importante entre la depresión del paciente y el trastorno funcional. Probablemente la perspectiva del deterioro de la autonomía personal y el riesgo de sufrimiento crónico pueden predisponer a los síntomas depresivos. Sin embargo, mientras que Holroyd et al. (2005) no encontraron asociación alguna entre la depresión y el trastorno motor utilizando la subescala de la UPDRS-motora, nuestro estudio ha puesto de manifiesto una relación significativa entre ambas variables utilizando la SCOPA-Motor. Otros análisis también corroboran estos hallazgos [Starkstein et al., 1990; Cummings, 1992; Prado & Barbosa, 2005; Gupta & Bhatia, 2000; Weintraub et al., 2004) orientando a la producción de un “círculo vicioso” en el que los enfermos con EP que sufren depresión presentan una disminución de su capacidad funcional y de su autonomía personal, lo cual, agrava aún más el deterioro de la calidad de vida [Shulman et al., 2002; Holroyd et al., 2005; Weintraub et al., 2004; Visser et al., 2004; Visser, 2009; Bernfort et al., 2015; Valkovic et al. 2015)

6.5. Percepción del dolor según avanza la enfermedad, lateralidad y repercusiones en la calidad de vida

Según nuestros resultados existe una relación significativa entre la escala Hoehn & Yahr (una medición evolutiva como se ha referido previamente) y la percepción del dolor. Es decir, a mayor evolución de la EP mayor percepción del dolor. Conforme avanza la EP existe una relación positiva cuando el dolor es intenso y la frecuencia de aparición; intensidad del dolor y frecuencia de dolor intenso y es significativa conforme el dolor es más intenso y aparece más frecuentemente. Podemos decir que hay más dolor conforme la EP es más grave confirmando la **hipótesis 6** de nuestro estudio. Además podemos confirmar otra parte de nuestra **hipótesis 2** referida a la variación del dolor según la fase de la enfermedad. Así que la evolución de la enfermedad como la duración de la enfermedad –como expusimos anteriormente- parecen ser los factores cruciales en la severidad del dolor.

La correlación de esos síntomas con las manifestaciones motoras de la EP deben tener en cuenta sus particularidades. Una de ellas es la característica asimetría desde el inicio hasta estadios avanzados de la enfermedad (Hoehn & Yahr, 1998; Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992; Gelb, Oliver & Gilman, 1999; Schapira, 2003; Cubo, Martínez Martín, Martín-González, Rodríguez-Blázquez & Kulisevsky, 2010).

Se considera que casi todos los pacientes en EP presentan la enfermedad con un predominio unilateral. Este dato puede incluso servir como se comentó previamente para diferenciar a la EP de otros trastornos del movimiento de origen neurodegenerativo, como la atrofia multisistema, la parálisis supranuclear progresiva y la demencia de Cuerpos de Lewy, en las que generalmente los síntomas son simétricos (Djaldetti, Ziv & Melamed, 2006).

Este hecho nos ha resultado interesante desde el punto de vista de la percepción del dolor de nuestros pacientes y hemos intentado diferenciar dichas sensaciones “entre parkinsonianos de inicio derecho e izquierdo”. Es bien conocido que los síntomas motores de la EP se deben principalmente a la degeneración progresiva

asimétrica de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Sin embargo, parece que la lateralización en la EP no es única para los síntomas motores. Por ejemplo, los pacientes con la enfermedad a menudo se quejan de dolor, de fatiga, y con frecuencia tienen síntomas autonómicos, incluso en las primeras etapas, más pronunciados en un lado (Friedman & Friedman, 2001; Djaldetti et al., 2004; Cubo et al., 2010).

Varios autores han comprobado que el dolor es mayor en el lado más afectado por la EP (Djaldetti, Melamed & Gadoth, 2001; Schestatsky et al., 2007).

Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado resultados tan claros. No podemos demostrar una relación positiva entre el dolor total y la rigidez (SCOPA-Motor) en ninguno de nuestros grupos (retrospectivo y prospectivo) según el lado. Es decir, cuando la rigidez aumenta en la parte izquierda no podemos mostrar que aumente el dolor, cosa que no ocurre en el lado derecho con el que existe una tendencia negativa.

La explicación más plausible puede estar en relación con el efecto de la medicación que han tomado la mayoría antes de la evaluación. No olvidemos que un alto porcentaje se encuentra en estado "On" (82%), habiendo sido examinados en su "mejor momento posible". Este hecho nos ha permitido evitar discrepancias debido al efecto de confusión de los pacientes evaluados en cualquier estado de medicación ya que esto podría afectar a su umbral de estado de ánimo y al dolor (Dellapina et al., 2011; Storch, 2013).

A pesar de lo anteriormente expuesto, nuestros pacientes del subestudio específico del dolor (FL-Dolor, N=25) afirman que el dolor aparece con más frecuencia en la parte que presentan más rígida. El 64% de los pacientes de EP afirman que el dolor es mayor en el lado que tienen más rigidez aunque los datos deben interpretarse con cautela debido al tamaño de la muestra. El 84% de los pacientes estudiados manifiesta que tiene dolor y que éste aparece cuando se encuentra más parado, más lento, más torpe, más rígido o tembloroso, es decir, cuando presenta más alteraciones motoras.

Por todo ello y en base a lo últimamente expuesto podemos afirmar nuestra **hipótesis 7**, es decir, el dolor es más predominante en el lado más afectado de

la EP (Bonnet, Jutras, Czerneck, Corvol & Vidailhet, 2012).

Con el objetivo de explorar si el dolor en la EP se relaciona más con la situación afectiva que con la motora, hemos podido demostrar con una tabla cruzada la relación entre el Dolor Total y la HADS (Depresión) Total y la Escala Hoehn & Yahr. El coeficiente de contingencia es mayor en la depresión que en la situación motora, con lo que podemos confirmar también nuestra **hipótesis 1**, es decir, el dolor en la EP se relaciona más con la situación afectiva que con la motora.

A la luz de nuestros resultados podemos también afirmar que el dolor evoluciona y se percibe de forma paralela a otros síntomas no motores (ánimo, nicturia, alteración del control vesical, estreñimiento, etc.) pero con lo que se relaciona más es con la situación afectiva del paciente parkinsoniano. En primer lugar, la mayor asociación se encuentra entre la ansiedad y el dolor, seguida de la depresión y en menor grado nicturia y sialorrea. Existe una correlación positiva entre las dos subescalas de la HADS. Por tanto, según estos resultados podemos confirmar nuestra **hipótesis 9**.

Una de las escalas habituales de medición de la calidad de vida en pacientes neurológicos es la escala EQ-5D. En entornos sociales comparables al nuestro, existen estudios análogos con grado de fiabilidad en sus resultados métricos (Llach et al., 2001; Llach, Suriñachb & Gamisansb, 2004; Bryan, Hardyman, Bentham, Buckley & Laight, 2005; Serrano-Aguilar, Lopez-Bastida & Yanes-Lopez, 2006; Jönsson et al., 2006; Bostrom, 2007; Wolfs et al., 2007; Reuther et al., 2007; Martinez-Martin, et al., 2009; Luo, Ng, Lau, Au & Tan, 2010). Es por ello que dicha escala EQ-5D se ha convertido en un método de referencia de la medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y de las escalas que la miden (Unsworth et al., 2004; Rebollo, Moris, Ortega, Valdés & Ortega, 2007; Martinez-Martin et al., 2011).

Como previamente ha sido comentado, en nuestro estudio hemos obtenido un valor de la Tarifa del EQ-5D de 0,66 de promedio, igual a la encontrada por Martínez-Martín et al o similar a otros estudios en Reino Unido (0,72) y China (0,74) y Alemania (0,61) (Luo et al., 2010) y superior a otros estudios realizados en Escocia e Inglaterra (rango de 0,25 a 0,46) (Van Hout, 2012).

Con la EQ-5D hemos evaluado cinco dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) en el Grupo Total (407). El 47,52% no tiene ningún problema en alguna de las dimensiones. El 46,82% presenta alguna alteración o su estado es moderado pero el 5,3% presenta problemas graves o es incapaz en la actividad. Estos resultados son inferiores a los encontrados en población británica por Schrag et al. que presentan un afectación de moderada de 77% y severa del 27%. Tienen alterada alguna dimensión de moderado a grave (81,4%) (Schrag et al., 2000). En nuestro estudio el dominio que mostró más problemas fue el dolor (justificando nuestro interés por el tema), seguido de la movilidad y el funcionamiento social. En cambio, la única diferencia con el estudio británico es que esto antepone a la movilidad, seguido del funcionamiento social.

Como se comentó en el diseño, decidimos evaluar el estado de salud actual con una EVA entre un rango que va del 100 (mejor estado de salud imaginable) a 0 (peor estado de salud imaginable). La media del estado de salud se sitúa en un 62,79, es decir, por encima del grado 60 del termómetro de la EQ-VAS (\bar{x} : 62,79; s: 20,404), en el mismo sentido que el trabajo previamente citado de Schrag et al (que encontraron un \bar{x} : 64,00) (Schrag et al., 2000).

El análisis de nuestros resultados sobre cambio de salud en el último año en la EQ-5D arrojan datos positivos sobre el mantenimiento durante los últimos 12 meses. El estado que los pacientes presentan es mejor (25,6%), igual (40,2%) y peor (32,4%). Tras el análisis estadístico encontramos una relación positiva entre la escala analógica visual del dolor (EVA) y la EQ-5D que evalúa la CVRS. Existe una asociación positiva entre la intensidad de dolor y la CVRS (r :-0,298; $p < 0,01$). Es decir, a mayor dolor empeora la CVRS del paciente de EP, como por otra parte es de esperar (Borsook, 2012).

Otras características clínicas que no hemos podido confrontar con la literatura - dado que las descripciones previas existentes son parciales y muy escasas- son las relaciones temporal y espacial del parkinsoniano con el dolor. Según nuestros resultados el paciente de EP que padece dolor lleva con él más una media superior a tres meses (\bar{x} : 3,72 meses; s: 0,792). Un 32% de los pacientes tenían dolor antes del diagnóstico de la EP (\bar{x} : 0,32; s= 0,476). El 60% de los pacientes

le había comentado antes de la evaluación a su neurólogo que tenía dolor o le había preguntado él por ello (\bar{x} : 0,60; s = 0,500).

El dolor en la EP aparece en diferentes momentos del día, mermando la calidad de vida relacionada con la salud del paciente como se ha demostrado. Los pacientes con EP que tienen dolor lo experimentan de manera constante en un 28%, cuando están más torpes o parados, es decir, cuando peor están de la EP en un 36% y de manera intermitente a lo largo del día en un 24%.

En lo referente a las zonas donde el paciente refiere dolor el 84% lo localiza en la región lumbar de los que el 27% experimentan que desciende por la pierna como si fuese un calambrazo. El número medio de partes que le duelen al paciente de EP es de tres. La aparición de dolor en las diferentes partes oscila entre un 60% y un 20%, siendo la espalda y las piernas donde más dolor perciben. Los pacientes parkinsonianos manifiestan dolor en las siguientes partes: cuello (44%); hombros y brazos (28%); espalda (60%); piernas (56%); pies (52%); en otra parte (44%); en todo el cuerpo (20%). Como podemos observar el paciente de EP tiene más dolor -por orden de frecuencia- espalda, piernas, pies seguido del cuello. No hemos podido encontrar en la bibliografía reciente consultada análisis tan exhaustivos del dolor percibido (Valkovic et al., 2015).

Como previamente se ha hecho constar en este apartado nuestra clasificación es anatómica (como lo suele referir el paciente). En cambio, la de otros autores es sindrómica (como lo suele referir el médico, luego "interpretan" el dolor. Wassner & Deusch (2012) recomendaron que el dolor se dividiera en tipo nociceptivo (musculoesquelético, visceral, cutáneo) y neuropático (periférico, central). En contraste, Chaudhuri y Schapira (Chaudhuri & Schapira, 2009) distinguieron musculoesquelético, dolor crónico relacionado con la EP, relacionado con la fluctuación, nocturno, orofacial, en extremidad periférica y dolor abdominal. La clasificación de dolor de Ford (2010) sigue siendo la más citada porque distingue entre los cinco tipos fundamentales de dolor en la EP según su origen, así como el enfoque de tratamiento. Valkovic (2015), recientemente, ha clasificado también el dolor en cinco tipos, volviendo a utilizar una clasificación sindrómica. Sin embargo, nuestro estudio tiene la fortaleza de utilizar una clasificación más clínica mucho más aproximada a las sensaciones que el paciente describe con sus

propias palabras.

En lo referente al momento del día en el que el parkinsoniano reconoce tener dolor, los pacientes de EP evaluados experimentan dolor un 32% lo refiere durante todo el día, seguido de la noche (24%), al levantarse de la cama (12%), por la tarde (8%), por la mañana y tarde (4%), tarde y noche (4%) y al levantarse de la cama más otro/s momento/s del día (16%). Es interesante hacer notar que ninguno manifestó dolor por la mañana de forma aislada, lo cual, va en contra de la idea de que la fluctuación denominada “disonía de la mañana temprano” es dolorosa.

La disfunción autonómica es común en la EP y provoca un gran impacto en la calidad de vida y en el estado funcional de los pacientes (Rahman et al., 2008; Magerkurth et al., 2005). Como sabemos, la SCOPA-AUT es una escala que nos permite determinar la intensidad global de la afectación autonómica en la enfermedad de Parkinson, evaluando la gravedad de sus síntomas, y su agrupación en subescalas que representan las áreas afectadas. Al evaluar la asociación entre la disfunción autonómica (SCOPA-AUT y sus subescalas) y algunos parámetros específicos (HY; SCOPA-Motor; SCOPA-Cog; MPPRS) y no específicos (HADS-Ansiedad; HADS-Depresión; Dolor; Fatiga; EQ-5D Índice; EQ-5D VAS) hemos encontrado que todas las medidas específicas y no específicas están asociadas, excepto la subescala Pupilmotor de la SCOPA-AUT y la SCOPA-Cog y la subescala Sexual de la SCOPA-AUT y la fatiga. Los resultados en la SCOPA-AUT están correlacionados en un nivel moderado con 6 de la escalas de calificación de la EP. La relación mayor observada se encuentra con la SCOPA-Motor y su subescala ADL, lo cual, implica una estrecha asociación entre disfunción autonómica, CVRS y el estado funcional, un hecho señalado anteriormente (Rahman et al., 2008; Magerkurth, Schnitzer & Braune, 2005).

Por otro lado, la menor relación se encuentra entre SCOPA-AUT y SCOPA-Cog, cuya asociación entre deterioro cognitivo y disautonomía se sugiere (Poewe, 2007).

Por último, la relación es significativa entre la disfunción autonómica global y la específica gastrointestinal, urinaria, cardiovascular, termorregulatoria, pupilomotora y disfunción sexual así como con la ansiedad, la depresión ($r: 0.33$;

$p < 0.01$), la fatiga ($r: 0,33; p < 0,01$) y dolor ($r: 0,33; p < 0,01$). Es decir, a mayor disfunción autonómica mayor dolor. Igualmente a mayor disfunción autonómica mayor merma en la CVRS del paciente. En este sentido, se puede observar esta asociación entre la escala global de la SCOPA-AUT y subescalas con la EQ-5D (Magerkurth et al., 2005; Rahman et al., 2008).

Existe una asociación entre las dificultades a la hora de realizar las actividades de la vida diaria (SCOPA-AUT) y la intensidad de los síntomas depresivos (HADS-Depresión) así como con la ansiedad. La correlación de Pearson pone de manifiesto una asociación entre el deterioro de las actividades funcionales de la vida diaria (SCOPA-AUT) y la intensidad de los síntomas depresivos (HADS-Depresión) así como con síntomas ansiosos (HADS-Ansiedad). Esta asociación corrobora los datos de Hurwitz & Calne (2001). La gravedad de los síntomas depresivos y ansiosos es más intensa en los pacientes con una capacidad menor de realizar las actividades de la vida diaria.

Además, se observó una correlación también cuando la SCOPA-AUT se asoció a los síntomas motores, cognitivos (SCOPA-Cog), alteraciones psicóticas (MMPRS), con la fatiga y el dolor. Estos datos manifiestan una estrecha asociación entre disfunción autonómica, CVRS y el estado funcional (Rahman et al., 2008; Magerkurth et al., 2005).

Estos resultados muestran una asociación entre deterioro cognitivo y disautonomía (Poewe, 2007) y son similares a los de varios estudios que también han encontrado síntomas depresivos, incluyendo la depresión mayor, en pacientes con una incapacidad grave a la hora de realizar las actividades de la vida diaria o con un deterioro de la autonomía personal (Fibiger, 1984; Shulman et al., 2002; Rojo et al., 2003).

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Encontramos una prevalencia del dolor elevada en nuestro estudio (72%) y, considerados en forma global, los pacientes afirman mayoritariamente (79,2%) que su dolor tiene relación con la EP. La duración de la enfermedad se correlaciona con la intensidad y frecuencia del dolor. A mayor evolución de la EP mayor es la percepción del dolor.
2. El dolor está usualmente localizado en el lado más afectado por la EP si diferencias entre derecho o izquierdo.
3. La prevalencia de depresión en nuestra muestra es del 72% y encontramos una asociación positiva significativa entre la intensidad de los síntomas depresivos y la duración de la EP, así como entre el inicio de la enfermedad a una edad temprana y la intensidad de los síntomas depresivos.
4. El dolor en la EP se relaciona más con la situación afectiva que con la motora. Los enfermos con EP que sufren depresión presentan una disminución de su capacidad funcional y de su autonomía personal, lo cual, agrava aún más el deterioro de la calidad de vida.
5. En base a nuestros resultados el sexo femenino se asocia al dolor en la EP quizá por ser considerado un factor de riesgo para la depresión. La presencia de ansiedad y depresión es mayor en las mujeres (25.55% y 17.9%). La sintomatología ansiosa es significativamente peor para las mujeres y para los pacientes con EP en edades más tempranas. Igualmente, el dolor se ha presentado con una mayor frecuencia y grado de intensidad en mujeres (56%) que en hombres (44%).
6. Existe una alta prevalencia de alteración de la memoria inmediata como SNM en nuestra serie.
7. El dolor en la EP tiene una configuración multimodal. La media de tipos de

dolor en nuestro estudio es superior a 2 tipos. Los pacientes parkinsonianos perciben el dolor de forma diferente según el tratamiento dopaminérgico y todos lo perciben como quemante cuando toman levodopa y agonista dopaminérgico simultáneamente. En el 48% de los pacientes el tratamiento dopaminérgico es eficaz para el control del dolor.

8. La actividad simpática y la sensibilidad nociceptiva están disminuidas en la EP. Los enfermos con EP tienen un umbral menor para el frío según los datos del estudio del Cold-Ice.
9. Casi la mitad de la población de nuestro estudio (47,52%) evaluada con la EQ-5D tiene problemas en alguna de las dimensiones de la calidad de vida. Hay una relación positiva entre la escala analógica visual del dolor (EVA) y la EQ-5D que evalúa la CVRS y entre la intensidad de dolor y la CVRS. Es decir, a mayor vivencia de dolor empeora la CVRS del paciente con EP.

Conclusión Final:

Nuestros resultados indican que el dolor en la EP es frecuente y limitante, íntimamente relacionado con los sistemas afectivos y autonómicos y puede tener relación con las alteraciones del sistema dopaminérgico subyacentes en la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

Aarsland, D., Brønnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M., & Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(1), 36-42.

Aarsland, D., Larsen, J. P., Lim, N. G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E., & Cummings, J. L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 492-496.

Ahlskog, J. E., & Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Movement disorders*, 16(3), 448-458.

Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in neurosciences*, 13(7), 266-271.

Ali, G. N., Wallace, K. L., Schwartz, R., DeCarle, D. J., Zagami, A. S., & Cook, I. J. (1996). Mechanisms of oral-pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. *Gastroenterology*, 110(2), 383-392.

Alonso-Frech, F., Zamarbide, I., Alegre, M., Rodriguez-Oroz, M. C., Guridi, J., Manrique, M., ... & Obeso, J. A. (2006). Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain*, 129(7), 1748-1757.

Altıntaş, Ö., Işeri, P., Özkan, B., & Çağlar, Y. (2008). Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Documenta Ophthalmologica*, 116(2), 137-146.

American Psychiatric Association. (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th text revision ed. *Washington, DC: American Psychiatric Association*).

Ansari, K. A., & Johnson, A. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of chronic diseases, 28*(9), 493-497

Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2009). The retina in Parkinson's disease. *Brain, 132*(5), 1128-1145.

Aslam, A. F., Aslam, A. K., Vasavada, B. C., & Khan, I. A. (2006). Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *The American journal of medicine, 119*(4), 297-301.

Asnis, G. (1977). Parkinson's disease, depression, and ECT: a review and case study. *Am J Psychiatry, 134*(2), 191-195.

Avanzi, M., Baratti, M., Cabrini, S., Uber, E., Brighetti, G., & Bonfà, F. (2006). Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders, 21*(12), 2068-2072.

Baba, Y., Putzke, J. D., Whaley, N. R., Wszolek, Z. K., & Uitti, R. J. (2005). Gender and the Parkinson's disease phenotype. *Journal of neurology, 252*(10), 1201-1205.

Baker, M. G., & Graham, L. (2004). The journey: Parkinson's disease. *BMJ: British Medical Journal, 329*(7466), 611.

Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., ... & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology, 59*(11), 1714-1720.

Bannister, R., Crowe, R., Eames, R., & Burnstock, G. (1981). Adrenergic innervation in autonomic failure. *Neurology, 31*(12), 1501-1501.

Bar-Gad, I., Morris, G., & Bergman, H. (2003). Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Progress in neurobiology*, 71(6), 439-473.

Barbeau, A. (1980). High-level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients: twelve years later. In *Parkinson's Disease: Current Progress, Problems and Managements* (pp. 229-239). Elsevier Amsterdam.

Barbosa E.R, Limongi J.C.P., Cummings J.L. (1997). Parkinson's disease. *Psychiatr Clin North Am*, 20: 769-90.

Barczak, P., Kane, N., Andrews, S., Congdon, A. M., Clay, J. C., & Betts, T. (1988). Patterns of psychiatric morbidity in a genito-urinary clinic. A validation of the Hospital Anxiety Depression scale (HAD). *The British Journal of Psychiatry*, 152(5), 698-700.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T. P., ... & Dotto, P. D. (2009). The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(11), 1641-1649.

Basson, R. (1996). Sexuality and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 2(4), 177-185.

Behari, M., Srivastava, A. K., & Pandey, R. M. (2005). Quality of life in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 11(4), 221-226.

Beiske, A. G., Loge, J. H., Rønningen, A., & Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141, 173-177.

Berendse, H. W., Booij, J., Francot, C. M., Bergmans, P. L., Hijman, R., Stoof, J. C., & Wolters, E. C. (2001). Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic

Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Annals of neurology*, 50(1), 34-41.

Berendse, H. W., & Ponsen, M. M. (2006). Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract (t). In *Parkinson's Disease and Related Disorders* (pp. 321-325). Springer Vienna.

Bergmann, K. J., Mendoza, M. R., & Yahr, M. D. (1986). Parkinson's disease and long-term levodopa therapy. *Advances in neurology*, 45, 463-467.

Bernfort, L., Gerdle, B., Rahmqvist, M., Husberg, M., & Levin, L. Å. (2015). Severity of chronic pain in an elderly population in Sweden—impact on costs and quality of life. *Pain*, 156(3), 521-527., 16].

Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52(2), 69-77.

Blin, J., Bonnet, A. M., & Agid, Y. (1988). Does levodopa aggravate Parkinson's disease?. *Neurology*, 38(9), 1410-1410.

Block, G., Liss, C., Reines, S., Irr, J., & Nibbelink, D. (1997). Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *European neurology*, 37(1), 23-27.

Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 248(11), 950-958.

Bloem, B. R., Grimbergen, Y. A., Cramer, M., Willemsen, M., & Zwinderman, A. H. (2001). Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 248(11), 950-958.

Blok, B. F., & Holstege, G. (1997). Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neuroscience letters*, 222(3), 195-198.

Bodis-Wollner, I. (2003). Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 9, 83-89.

Bohnen, N. I., Gedela, S., Herath, P., Constantine, G. M., & Moore, R. Y. (2008). Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neuroscience letters*, 447(1), 12-16.

Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease: role of perceptual and motor factors. *Archives of Neurology*, 41(5), 485-490.

Bonnet A.M., Jutras M.F., Czernecki V., Corvol J.Ch., Vidailhet M. (2012) Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012: Relevant Clinical Aspects. *Parkinson's Disease*. Art.ID 198316, 15 pages.

Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., & Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia-insights gained through human functional imaging. *Molecular pain*, 6(1), 27.

Borsook, D. (2012). Neurological diseases and pain. *Brain*, 135(2), 320-344.

Bostantjopoulou, S., Katsarou, Z., Karakasis, C., Peitsidou, E., Milioni, D., & Rossopoulos, N. (2013). Evaluation of non-motor symptoms in Parkinson's Disease: An underestimated necessity. *Hippokratia*, 17(3), 214.

Boström, F., Jönsson, L., Minthon, L., & Londos, E. (2007). Patients with dementia with Lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 21(2), 150-154.

Botega, N. J., Bio, M. R., Zomignani, M. A., Garcia Jr, C., & Pereira, W. A. (1995). Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública*, 29(5), 355-63.

Botella, J., León, O. G., & San Martín, R. (1997). *Análisis de datos en psicología*. Madrid: Pirámide.

Braak, H., Del Tredici, K., Bratzke, H., Hamm-Clement, J., Sandmann-Keil, D., & Rüb, U. (2002). Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of neurology*, 249(3), 1-5.

Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*, 24(2), 197-211.

Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006). Gastric α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neuroscience letters*, 396(1), 67-72.

Braak, H., Sastre, M., Bohl, J. R., de Vos, R. A., & Del Tredici, K. (2007). Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre-and postganglionic neurons. *Acta neuropathologica*, 113(4), 421-429.

Bracco, F., Battaglia, A., Chouza, C., Dupont, E., Gershanik, O., Masso, J. F. M., & Montastruc, J. L. (2004). The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease. *CNS drugs*, 18(11), 733-746.

Brefel-Courbon, C., Payoux, P., Thalamas, C., Ory, F., Quelven, I., Chollet, F., ... & Rascol, O. (2005). Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement disorders*, 20(12),

1557-1563.

Broen, M. P., Braaksma, M. M., Patijn, J., & Weber, W. E. (2012). Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUADAS tool. *Movement Disorders*, 27(4), 480-484.

Broetz, D., Eichner, M., Gasser, T., Weller, M., & Steinbach, J. P. (2007). Radicular and nonradicular back pain in Parkinson's disease: a controlled study. *Movement disorders*, 22(6), 853-856.

Bronner, G., Royter, V., Korczyn, A. D., & Giladi, N. (2004). Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of sex & marital therapy*, 30(2), 95-105.] y el envejecimiento [Papatsoris, A. G., Triantafyllidis, A., & Gekas, A. (2003). Prevalence of erectile dysfunction in the European Union. *Asian journal of andrology*, 5(3), 255-255.

Brown, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Tonali, P., & Di Lazzaro, V. (2001). Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *The Journal of neuroscience*, 21(3), 1033-1038.

Brown, P. (2003). Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 18(4), 357-363.

Brown, R. G., Jahanshahi, M., Quinn, N., & Marsden, C. D. (1990). Sexual function in patients with Parkinson's disease and their partners. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(6), 480-486.

Brumovsky, P., Villar, M. J., & Hökfelt, T. (2006). Tyrosine hydroxylase is expressed in a subpopulation of small dorsal root ganglion neurons in the adult mouse. *Experimental neurology*, 200(1), 153-165.

Bryan, S., Hardyman, W., Bentham, P., Buckley, A., & Laight, A. (2005). Proxy completion of EQ-5D in patients with dementia. *Quality of Life Research*, 14(1), 107-

118.

Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., & O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127(4), 791-800.

Burton, J. L., Cartlidge, M., & Shuster, S. (1973). Effect of L-dopa on the seborrhoea of Parkinsonism. *British Journal of Dermatology*, 88(5), 475-479.

Calne, S. M., Lidstone, S. C., & Kumar, A. (2008). Psychosocial issues in young-onset Parkinson's disease: current research and challenges. *Parkinsonism & related disorders*, 14(2), 143-150.

Campos, V., Jiménez-Hoyuela, J. M., Rebollo, A. C., & Rius, F. (2003). Gammagrafía miocárdica de inervación con 123 I-MIBG y enfermedad de Parkinson. Resultados preliminares. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 22(4), 229-237).

Campos V., Linazasoro G., Grandas F., Martínez-Martín P., en representación del Grupo ELEP. Evaluación del manejo de la Enfermedad de Parkinson en España. LVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, Noviembre 2005.

Campos, V., Alonso, A., Luquin, R., García Ruiz-Espiga, P., Burguera, J. A., Castro, A., ... & Martínez, J. C. (2014). Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurología (English Edition)*, 29(4), 230-241.

Carod-Artal, F. J., Ziolkowski, S., Mesquita, H. M., & Martínez-Martín, P. (2008). Anxiety and depression: main determinants of health-related quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(2), 102-108).

Carod-Artal, F. J., Martínez-Martín, P., Kummer, W., & da Silveira Ribeiro, L.

(2008). Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Movement Disorders*, 23(1), 81-87.

Carroll, B. T., Kathol, R. G., Noyes, R., Wald, T. G., & Clamon, G. H. (1993). Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital Anxiety and Depression Scale. *General hospital psychiatry*, 15(2), 69-74.

Castro A. & Sesar A. Rigidez y bradicinesia, ¿EP? Continua (1999). *Neurologica*, 2(1):18-31.

Castro García, A., César Ignacio, A., & Ares Pensado, B. (2004). Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson: clínica y tratamiento. *Rev Neurol*, 39(07), 46.

Caviness, J. N., Driver-Dunckley, E., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., Hentz, J. G., Noble, B., ... & Adler, C. H. (2007). Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(9), 1272-1277.

Cedarbaum, J. M., Gandy, S. E., & McDowell, F. H. (1991). "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 41(5), 622-629.

Cepeda, C., Buchwald, N. A., & Levine, M. S. (1993). Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(20), 9576-9580.

Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current neurology and neuroscience reports*, 5(4), 275-283.

Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245.

Chaudhuri, K. R., & Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology*, 8(5), 464-474.

Chaudhuri, K., Rigos, A., Trenkwalder, C., Rascol, O., Pal, S., Martino, D., ... & Martinez-Martin, P. (2015). King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Movement Disorders*.

Chevalier, G., & Deniau, J. M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends in neurosciences*, 13(7), 277-280.

Chia, L. G., Cheng, L. J., Chuo, L. J., Cheng, F. C., & Cu, J. S. (1995). Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 133(1), 73-78.

Chia, L. G., Cheng, L. J., Chuo, L. J., Cheng, F. C., & Cu, J. S. (1995). Studies of dementia, depression, electrophysiology and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 133(1), 73-78.

Chudler, E. H., & Dong, W. K. (1995). The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*, 60(1), 3-38.

Colosimo, C., Merello, M., Hughes, A. J., Sieradzan, K., & Lees, A. J. (1996). Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 60(6), 634-637.

Cotzias, G. C., Papavasiliou, P. S., Fehling, C., Kaufman, B., & Mena, I. (1970). Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *The New England journal of medicine*, 282(1), 31.

Coucill, W., Bryan, S., Bentham, P., Buckley, A., & Laight, A. (2001). EQ-5D in patients with dementia an investigation of inter-rater agreement. *Medical care*, 39(8), 760-771.

Cubo, E., Martínez Martín, P., Martín-Gonzalez, J. A., Rodríguez-Blázquez, C., & Kulisevsky, J. (2010). Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(1), 70-75.

Cuenca, N., Herrero, M. T., Angulo, A., de Juan, E., Martínez-Navarrete, G. C., López, S., ... & Martín-Nieto, J. (2005). Morphological impairments in retinal neurons of the scotopic visual pathway in a monkey model of Parkinson's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 493(2), 261-273.

Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *The American journal of psychiatry*.

Cury, R. G., Galhardoni, R., Fonoff, E. T., dos Santos Ghilardi, M. G., Fonoff, F., Arnaut, D., ... & de Andrade, D. C. (2014). Effects of deep brain stimulation on pain and other nonmotor symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 83(16), 1403-1409.

Czernecki, V., Pillon, B., Houeto, J. L., Pochon, J. B., Levy, R., & Dubois, B. (2002). Motivation, reward, and Parkinson's disease: influence of dopatherapy. *Neuropsychologia*, 40(13), 2257-2267.

Dabby, R., Djaldetti, R., Shahmurov, M., Treves, T. A., Gabai, B., Melamed, E., ... & Avinoach, I. (2006). Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 113(9), 1169-1176.

Damásio, A. R., Lobo-Antunes, J., & Macedo, C. (1971). Psychiatric aspects in

Parkinsonism treated with L-dopa. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 34(5), 502-507.

De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535.

Defazio, G., Berardelli, A., Fabbrini, G., Martino, D., Fincati, E., Fiaschi, A., ... & Tinazzi, M. (2008). Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Archives of neurology*, 65(9), 1191-1194.

Deleu, D., Hanssens, Y., & Northway, M. G. (2004). Subcutaneous Apomorphine. *Drugs & aging*, 21(11), 687-709.

Dellapina, E., Gerdelat-Mas, A., Ory-Magne, F., Pourcel, L., Galitzky, M., Calvas, F., ... & Brefel-Courbon, C. (2011). Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Movement Disorders*, 26(1), 153-157.

DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in neurosciences*, 13(7), 281-285.

Dewey Jr, R. B., Hutton, J. T., LeWitt, P. A., & Factor, S. A. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Archives of neurology*, 58(9), 1385-1392.

Djaldetti, R., Melamed, E., & Gadoth, N. (2001). Abnormal skin wrinkling in the less affected side in hemiparkinsonism—a possible test for sympathetic dysfunction in Parkinson's disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 55(8), 475-478.

Djaldetti, R., Shifrin, A., Rogowski, Z., Sprecher, E., Melamed, E., & Yarnitsky, D. (2004). Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 62(12), 2171-2175.

Djaldetti, R., Ziv, I., & Melamed, E. (2006). The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(9), 796-802.

Djaldetti, R., Lev, N., & Melamed, E. (2009). Lesions outside the CNS in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(6), 793-800

Dodd, M. L., Klos, K. J., Bower, J. H., Geda, Y. E., Josephs, K. A., & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 62(9), 1377-1381.

Domenech, J. M. (1977). *Bioestadística: métodos estadísticos para investigadores*. Herder.

Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), 1237-1237.

Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(2), 138-142.

Downes, J. J., Roberts, A. C., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Morris, R. G., & Robbins, T. W. (1989). Impaired extra-dimensional shift performance in medicated and unmedicated Parkinson's disease: evidence for a specific attentional dysfunction. *Neuropsychologia*, 27(11), 1329-1343.

Driver-Dunckley, E., Samanta, J., & Stacy, M. (2003). Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(3), 422-423.

Dubois, B., & Pillon, B. (1996). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 244(1), 2-8.

Dujardin, K., Sockeel, P., Devos, D., Delliaux, M., Krystkowiak, P., Destée, A., & Defebvre, L. (2007). Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(6), 778-784.

Dupont, E., Andersen, A., Boas, J., Boisen, E., Borgmann, R., Helgetveit, A. C., ... & Buch, D. (1996). Sustained-release Madopar HBS® compared with standard Madopar® in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 93(1), 14-20.

Edwards, L. L., Pfeiffer, R. F., Quigley, E. M. M., Hofman, R., & Balluff, M. (1991). Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 6(2), 151-156.

Ehrt, U., Brønnick, K., De Deyn, P. P., Emre, M., Tekin, S., Lane, R., & Aarsland, D. (2007). Subthreshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia—clinical and demographic correlates. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(10), 980-985.

Ehrt, U., Larsen, J. P., & Aarsland, D. (2009). Pain and its relationship to depression in Parkinson disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(4), 269-275.

Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease?. *Movement disorders*, 18(S6), 63-71.

Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P., ... & Lane, R. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 351(24), 2509-2518.

Emre, M., Onofrij, M., Tekin, S., Quarg, P., & Lane, R. (2004). Benefits of rivastigmine in Parkinson's disease dementia: results from the express study. *Neurobiology of Aging*, 25, 19.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., ... & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689-1707.

Escamilla-Sevilla, F., Pérez-Navarro, M. J., Muñoz-Pasadas, M., Sáez-Zea, C., Jouma-Katati, M., Piédrola-Maroto, G., ... & Mínguez-Castellanos, A. (2011). Change of the melanocortin system caused by bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(4), 275-281.

EuroQol Group (1990). EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy*, 16(3), 199-208.

Evans, A. H., Katzenschlager, R., Paviour, D., O'Sullivan, J. D., Appel, S., Lawrence, A. D., & Lees, A. J. (2004). Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement disorders*, 19(4), 397-405.

Factor, S. A., McAlarney, T., Sanchez-Ramos, J. R., & Weiner, W. J. (1990). Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 5(4), 280-285.

Fahn, S., Jenner, P., Marsden, C. D., & Teychenne, P. (1987). Fahn S, Elton RI, and members of the UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Recent developments in Parkinson's disease. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.*

Fanjul-Arbós, S., Valdes, E. L., de Toledo-Heras, M., & Rodríguez-García, E. (2011). Perforaciones intestinales y muerte: complicación del uso de la bomba de duodopa. *LXIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología, Noviembre.*

Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301.

Fénelon, G., Goetz, C. G., & Karenberg, A. (2006). Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*, *66*(1), 93-98.

Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R., & Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, *123*(4), 733-745.

Fibiger, H. C. (1984). The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, *11*(1 Suppl), 105-107.

Figved, N., Klevan, G., Myhr, K. M., Glad, S., Nyland, H., Larsen, J. P., ... & Aarsland, D. (2005). Neuropsychiatric symptoms in patients with multiple sclerosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(6), 463-468.

Filoteo, J. V., Rilling, L. M., Cole, B., Williams, B. J., Davis, J. D., & Roberts, J. W. (1997). Variable memory profiles in Parkinson's disease. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *19*(6), 878-888.

Fischer, M., Gemende, I., Marsch, W. C., & Fischer, P. A. (2001). Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, *108*(2), 205-213.

Fischer, P. A., & Baas, H. (1986). Therapeutic efficacy of R-(-)-deprenyl as adjuvant therapy in advanced parkinsonism. *Journal of neural transmission. Supplementum*, *25*, 137-147.

Fishbain, D. A., Cutler, R., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (1997). Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *The Clinical journal of pain*, *13*(2), 116-137.

Ford, B. (2010). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *25*(S1), 98-103.

Forjaz, M. J., & Martinez-Martin, P. (2006b). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Movement disorders*, 21(11), 1892-1898.

Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., ... & van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 21(2), 69-72.

Freidman, J. H., & Friedman, H. (2001). Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord*, 16(6), 1120-1122.

Friedberg, G., Zoldan, J., Weizman, A., & Melamed, E. (1998). Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 21(5), 280-284.

Fumimura, Y., Ikemura, M., Saito, Y., Sengoku, R., Kanemaru, K., Sawabe, M., ... & Murayama, S. (2007). Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 66(5), 354-362.

Galloway, N. T. M. (1983). Urethral sphincter abnormalities in Parkinsonism. *British journal of urology*, 55(6), 691-693.

Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Glasser, D. B., Logroscino, G., Rimm, E. B., & Ascherio, A. (2007). Erectile function and risk of Parkinson's disease. *American journal of epidemiology*, 166(12), 1446-1450.

Garcia Ruiz, P. J., Sesar Ignacio, Á., Ares Pensado, B., Castro García, A., Alonso Frech, F., Alvarez Lopez, M., ... & Zamarbide Capdepon, I. (2008). Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: A multicenter study. *Movement Disorders*, 23(8), 1130-1136.

García-Ruiz, P. J., Castrillo, J. C. M., Alonso-Canovas, A., Barcenás, A. H., Vela, L., Alonso, P. S., ... & Fernández, I. M. (2014). Impulse control disorder in patients with Parkinson's disease under dopamine agonist therapy: a multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2013.

García, S., Suárez, S. S., Dávalo, E. M., & Castillo, J. L. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*, 24(1).

Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Archives of neurology*, 56(1), 33-39.

Gelpi E., Navarro-Otano J., Tolosa E., Gaig C., Compta Y., Rey M. J., Martí M. J., Hernández I., Valldeoriola F., Reñé R., Ribalta T. (2013). Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Movement Disorders*. 29(8):1010-8.

Geminiani, G., Cesana, B. M., Tamma, F., Contri, P., Pacchetti, C., Carella, F., ... & Caraceni, T. (1991). Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. A multicenter study. *Movement disorders*, 6(4), 330-335.

Ginanneschi, A., Degl'Innocenti, F., Magnolfi, S., Maurello, M. T., Catarzi, L., Marini, P., & Amaducci, L. (1988). Evaluation of Parkinson's disease: reliability of three rating scales. *Neuroepidemiology*, 7(1), 38-41.

Gjerstad, M. D., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2002). Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology*, 58(10), 1544-1546.

Gjerstad, M. D., Alves, G., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D., & Larsen, J. P. (2006). Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease Is it the drugs or the disease?. *Neurology*, 67(5), 853-858.

Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. (2002). Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 17(1), 60.

Goetz, C. G., & Stebbins, G. T. (1995). Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology*, 45(4), 669-671.

Goetz, C. G., Leurgans, S., Pappert, E. J., Raman, R., & Stemer, A. B. (2001). Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology*, 57(11), 2078-2082.

Goetz, C. G., Lutge, W., & Tanner, C. M. (1986). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*, 36(1), 73-73.

Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., ... & Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(9), 1020-1028.

Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., Wilson, R. S., & Garron, D. C. (1986). Pain in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1(1), 45-49.

Goetz, C. G., Tanner, C. M., Shannon, K. M., Carroll, V. S., Klawans, H. L., Carvey, P. M., & Gilley, D. (1988). Controlled-release carbidopa/levodopa (CR4-Sinemet) in Parkinson's disease patients with and without motor fluctuations. *Neurology*, 38(7), 1143-1143.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B, Dodel, R., Dubois, B, Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J., & LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society - sponsored revision of the Unified

Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129-2170.

Goldman, J. G., & Litvan, I. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Minerva medica*, 102(6), 441.

Goldman, J. G., & Postuma, R. (2014). Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 27(4), 434-441.

Goldstein, D. S. (2003). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *The Lancet Neurology*, 2(11), 669-676.

Goldstein, D. S. (2006). Cardiovascular aspects of Parkinson disease. In *Parkinson's Disease and Related Disorders* (pp. 339-342). Springer Vienna).

Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, 111(2), 299-321.

Graham, J. M., Grünewald, R. A., & Sagar, H. J. (1997). Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(4), 434-440.

Grandas, F. (2007). Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Neurol Suppl*, 3, 2-10.

Grandas, F., Galiano, M. L., & Taberner, C. (1999). Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 246(12), 1127-1133.

Graybiel, A. M., Aosaki, T., Flaherty, A. W., & Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 265(5180), 1826-1831.

Graybiel, A. M. (2000). The basal ganglia. *Current Biology*, 10(14), R509-R511.

Grosset, D. G., Macphee, G. J. A., & Nairn, M. (2010). Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease: summary of SIGN guidelines. *Bmj*, 340.

Grosset, D., Taurah, L., Burn, D. J., MacMahon, D., Forbes, A., Turner, K., ... & Chaudhuri, K. R. (2007). A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(5), 465-469.

Grupo de Estudios de los Trastornos del Movimiento. Sociedad Española de Neurología. (1999). Guía de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 14(5), 5-13.

Gupta, A., & Bhatia, S. (2000). Psychological functioning in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 6(3), 185-190.

Hagell, P., & Brundin, L. (2009). Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(5), 489-492.

Hague, S. M., Klaffke, S., & Bandmann, O. (2005). Neurodegenerative disorders: Parkinson's disease and Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(8), 1058-1063.

Halliday, G., Hely, M., Reid, W., & Morris, J. (2008). The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 115(4), 409-415.

Hanagasi, H. A., Akat, S., Gurvit, H., Yazici, J., & Emre, M. (2011). Pain is common in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 113(1), 11-13.

Harper, R. W., & Knothe, B. U. (1973). Coloured Lilliputian hallucinations with amantadine. *The Medical journal of Australia*, 1(9), 444-445.

Helkala, E. L., Laulumaa, V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1988). Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Annals of neurology*, 24(2), 214-217.

Hely, M. A., Chey, T., Wilson, A., Williamson, P. M., O'Sullivan, D. J., Rail, D., & Morris, J. G. L. (1993). Reliability of the Columbia scale for assessing signs of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 8(4), 466-472.

Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M., & Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders*, 23(6), 837-844.

Henderson, R., Kurlan, R., Kersun, J. M., & Como, P. G. (1992). Preliminary examination of the comorbidity of anxiety and depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.

Henry, J. D., Crawford, J. R., & Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42(9), 1212-1222.

Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 50(2), 318-318.

Höglinger, G. U., Rizk, P., Muriel, M. P., Duyckaerts, C., Oertel, W. H., Caille, I., & Hirsch, E. C. (2004). Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nature neuroscience*, 7(7), 726-735.

Holroyd, S., Currie, L. J., & Wooten, G. F. (2005). Depression is associated with impairment of ADL, not motor function in Parkinson disease. *Neurology*, 64(12), 2134-2135.

Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 734-738.

Holroyd, S., Currie, L., & Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), 734-738.

Horn, S. (1974). Some psychological factors in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 37(1), 27-31.

Hornykiewicz, O. (1963). The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease. *Wiener klinische Wochenschrift*, 75, 309.

Horstink, M., Tolosa, E., Bonuccelli, U., Deuschl, G., Friedman, A., Kanovsky, P., ... & Sampaio, C. (2006). Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 13(11), 1186-1202.

Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55(3), 181-184.

Hurwitz, T. A., & Calne, S. M. (2001). Depression, anxiety, and psychosis in Parkinson's disease. *British Columbia Medical Journal*, 43(4), 214-218.

Hwang, W. J., & Lin, T. S. (2001). Evaluation of fatigue in Parkinson's disease patients with stimulated single fiber electromyography. *Acta neurologica scandinavica*, 104(5), 271-274.

Iranzo, A. (2011). Sleep–wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences*, 310(1), 283-285.

Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., ... & Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443-453.

Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomeña, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., ... & Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology*, 10(9), 797-805.

Isella, V., Melzi, P., Grimaldi, M., Iurlaro, S., Piolti, R., Ferrarese, C., ... & Appollonio, I. (2002). Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(2), 366-371.

Jacobs, H., Vieregge, A., & Vieregge, P. (2000). Sexuality in young patients with Parkinson's disease: a population based comparison with healthy controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(4), 550-552.

Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2002). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 15(3), 126-131.

Javoy-Agid, F., & Agid, Y. (1980). Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease?. *Neurology*, 30(12), 1326-1326.

Javoy-Agid, F., Ruberg, M., Taquet, H., Studler, J. M., Garbarg, M., Llorens, C., ... & Agid, Y. (1982). Biochemical neuroanatomy of the human substantia nigra (pars compacta) in normal and Parkinsonian subjects. *Advances in neurology*, 35, 151.

Jellinger, K. A., & Attems, J. (2008). Prevalence and impact of vascular and Alzheimer pathologies in Lewy body disease. *Acta neuropathologica*, 115(4), 427-436.

Jenkinson, C., Fitzpatrick, R. A. Y., Peto, V. I. V., Greenhall, R., & Hyman, N. (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age and ageing*, 26(5), 353-357.

Jönsson, L., Andreasen, N., Kilander, L., Soininen, H., Waldemar, G., Nygaard, H., ... & Wimo, A. (2006). Patient-and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(1), 49-55.

Jost, W. H., & Schimrigk, K. (1997). Long-term results with cisapride in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 12(3), 423-425.

Jost, W. H. (2003). Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 250, 28-30.

Kägi, G., Bhatia, K. P., & Tolosa, E. (2010). The role of DAT-SPECT in movement disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(1), 5-12.

Karlsen, K. H., Tandberg, E., Årslund, D., & Larsen, J. P. (2000). Health related quality of life in Parkinson's disease: a prospective longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(5), 584-589.

Kempster, P. A., Frankel, J. P., Stern, G. M., & Lees, A. J. (1990). Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53(11), 1004-1007.

Keogh, E., & Denford, S. (2009). Sex differences in perceptions of pain coping strategy usage. *European Journal of Pain*, 13(6), 629-634.

Kimber, T. E., Thompson, P. D., & Kiley, M. A. (2008). Resolution of dopamine dysregulation syndrome following cessation of dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15(2), 205-208.

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., & Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, 67(1), 33-38.

Kita, H., Tachibana, Y., Nambu, A., & Chiken, S. (2005). Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *The Journal of neuroscience*, 25(38), 8611-8619.

Klos, K. J., Bower, J. H., Josephs, K. A., Matsumoto, J. Y., & Ahlskog, J. E. (2005). Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism & related disorders*, 11(6), 381-386.

Koller, W. C. (1984). Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology*, 34(7), 957-957.

Koller, W. C., Hutton, J. T., Tolosa, E., & Capilldeo, R. (1999). Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD A 5-year randomized multicenter study. *Neurology*, 53(5), 1012-1012.

Kostic, V. S., Filipović, S. R., Lecić, D., Momcilović, D., Sokić, D., & Sternić, N. (1994). Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(10), 1265-1267.

Kövari, E., Gold, G., Herrmann, F. R., Canuto, A., Hof, P. R., Bouras, C., & Giannakopoulos, P. (2003). Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 106(1), 83-88.

Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G. H., ... & Brown, P. (2004). Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127(4), 735-746.

Kulisevsky, J., Avila, A., Barbanoj, M., Antonijuan, R., Berthier, M. L., & Gironell, A. (1996). Acute effects of levodopa on neuropsychological performance in stable and fluctuating Parkinson's disease patients at different levodopa plasma levels. *Brain*, 119(6), 2121-2132.

Kulisevsky, J., Garcia-Sanchez, C., Berthier, M. L., Barbanoj, M., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Estevez-Gonzalez, A. (2000). Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Movement disorders*, 15(4), 613-626.

Kulisevsky, J., López-Villegas, D., García-Sánchez, C., Barbanoj, M., Gironell, A., & Pascual-Sedano, B. (1998). A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clinical neuropharmacology*, 21(6), 358-362.

Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., ... & Yañez, R. (2013). Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurología*, 28(9), 558-583.

Kuopio, A. M., Marttila, R. J., Helenius, H., Toivonen, M., & Rinne, U. K. (2000). The quality of life in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 15(2), 216-223.)

Kurlan, R. (2004). Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(4), 433-437.

Kurlan, R. (2004). Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 19(4), 433-437.

Lanciego, J. L., Gonzalo, N., Castle, M., Sanchez-Escobar, C., Aymerich, M. S., & Obeso, J. A. (2004). Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons

projecting to the rat entopeduncular nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 19(5), 1267-1277.

Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J., & Prentice, W. M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of pain and symptom management*, 32(5), 462-469.

Lee, M. A., Walker, R. W., Hildreth, T. J., & Prentice, W. M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of pain and symptom management*, 32(5), 462-469.

Lees, A. J., Blackburn, N. A., & Campbell, V. L. (1988). The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 11(6), 512-519.

Lees, A. J. (1992). When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin?. *Movement disorders*, 7(2), 110-116.

Lees, A. J., Katzenschlager, R., Head, J., & Ben-Shlomo, Y. (2001). Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD A randomized trial. *Neurology*, 57(9), 1687-1694.

Lévesque, M., & Parent, A. (2005). The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(33), 11888-11893.

Levy, M. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., Masterman, D., Miller, B. L., Craig, A. H., ... & Litvan, I. (1998). Apathy is not depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 10(3), 314-319.

Levy, R., & Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex–basal ganglia circuits. *Cerebral Cortex*, 16(7), 916-928).

Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *The Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351-6356.

Lieberman, A. (2006a). Depression in Parkinson's disease—a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(1), 1-8.

Lieberman, A. (2006b). Are dementia and depression in Parkinson's disease related?. *Journal of the neurological sciences*, 248(1), 138-142.

Linazasoro, G., & Gorospe, A. (1994). [Treatment of complicated Parkinson disease with a solution of levodopa-carbidopa and ascorbic acid]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 10(6), 220-223.

Llach, Coucill, W., Bryan, S., Bentham, P., Buckley, A., & Laight, A. (2001). EQ-5D in patients with dementia an investigation of inter-rater agreement. *Medical care*, 39(8), 760-771.

Llach, X. B., Suriñachb, N. L., & Gamisansb, M. R. (2004). Calidad de vida, tiempo de dedicación y carga percibida por el cuidador principal informal del enfermo de Alzheimer. *Atención primaria*, 34(4), 170-177.

Low, P. (2001). Evaluación clínica de la falla autonómica. *Medwave*, 1(04).

Lowit, A., Dobinson, C., Timmins, C., Howell, P., & Kröger, B. (2010). The effectiveness of traditional methods and altered auditory feedback in improving speech rate and intelligibility in speakers with Parkinson's disease. *International journal of speech-language pathology*, 12(5), 426-436.

Luo, N., Ng, W. Y., Lau, P. N., Au, W. L., & Tan, L. C. (2010). Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. *Quality of Life Research*, 19(4), 565-569.

Magerkurth, C., Schnitzer, R., & Braune, P. D. D. S. (2005). Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research*, 15(2), 76-82.

Mandell, A. J., Markham, C., & Fowler, W. (1961). Parkinson's syndrome, depression and imipramine. A Preliminary Report. *California medicine*, 95(1), 12.

Manni, R., Terzaghi, M., Pacchetti, C., & Nappi, G. (2007). Sleep disorders in Parkinson's disease: facts and new perspectives. *Neurological Sciences*, 28(1), 1-5.

Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 695-701.

Marin, R. S. (1996, October). Apathy: Concept, Syndrome, Neural Mechanisms, and Treatment. In *Seminars in clinical neuropsychiatry* (Vol. 1, No. 4, pp. 304-314).

Marinus, J., Visser, M., Verwey, N. A., Verhey, F. R. J., Middelkoop, H. A. M., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61(9), 1222-1228.

Marinus, J., Visser, M., Stiggelbout, A. M., Rabey, J. M., Martínez-Martín, P., Bonuccelli, U., ... & van Hilten, J. J. (2004). A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(3), 388-395.

Markham, C. H., & Diamond, S. G. (1986). Long-term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 19(4), 365-372.

Markopoulou, K., Larsen, K. W., Wszolek, E. K., Denson, M. A., Lang, A. E., Pfeiffer, R. F., & Wszolek, Z. K. (1997). Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology*, 49(5), 1262-1267.

Marras, C., Lang, A., Krahn, M., Tomlinson, G., & Naglie, G. (2004). Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Movement disorders*, 19(1), 22-28.

Marsden, C. D., Parkes, J. D., & Quinn, N. (1982). Fluctuations of disability in Parkinson's disease: clinical aspects. *Movement disorders*, 2, 96-122.

Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J., & Ravina, B. (2006). Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Movement Disorders*, 21(2), 148-158.

Martínez-Martín, P., Benito-León, J., Burguera, J. A., Castro, A., Linazasoro, G., Martínez-Castrillo, J. C., ... & Frades, B. (2005). The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *Journal of clinical epidemiology*, 58(7), 674-679.

Martínez-Martín, P., Frades-Payo, B., Rodríguez-Blázquez, C., Forjaz, M. J., & de Pedro-Cuesta, J. (2008). Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog), versión en Castellano. *Revista de neurología*, 47(7), 337-343.

Martinez-Martin, P., Pecurariu, C. F., Odin, P., van Hilten, J. J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J. M., ... & Chaudhuri, K. R. (2012). Gender-related differences in the burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 259(8), 1639-1647.

Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Abe, K., Bhattacharyya, K. B., Bloem, B. R., Carod-Artal, F. J., ... & Chaudhuri, K. R. (2009). International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology*, 73(19), 1584-1591.

Martinez-Martin, P., & Deuschl, G. (2007). Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Movement*

disorders, 22(6), 757-765

Martinez-Martin, P., & Forjaz, M. J. (2006a). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Movement disorders*, 21(8), 1182-1188.

Martinez-Martin, P., Arroyo, S., Rojo-Abuin, J. M., Rodriguez-Blazquez, C., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2008). Burden, perceived health status, and mood among caregivers of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*, 23(12), 1673-1680.

Martínez-Martín, P., Forjaz, M. J., Cubo, E., Frades, B., & de Pedro Cuesta, J. (2006). Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: A new clinimetric index (CISI-PD). *Movement disorders*, 21(2), 208-214.

Martínez-Martín, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L. M., Gómez, J. B., Martínez-Sarriés, J., & Bermejo, F. (1994). Unified Parkinson's disease rating scale characteristics and structure. *Movement disorders*, 9(1), 76-83.

Martinez-Martin, P., Prieto, L., & Forjaz, M. J. (2006). Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. *Value in health*, 9(6), 386-393.

Martinez-Martin, P., Schapira, A. H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., MacPhee, G., ... & Chaudhuri, K. (2007). Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Movement Disorders*, 22(11), 1623-1629.

Martínez-Martín, P., Rodríguez-Blázquez, C., Forjaz, M. J., & de Pedro, J. (2009). The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's disease: international validation study. *Movement Disorders*, 24(2), 211-217.

Martinez-Martin, P., Jeukens-Visser, M., Lyons, K. E., Rodriguez-Blazquez, C., Selai, C., Siderowf, A., ... & Schrag, A. (2011). Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Movement Disorders*,

26(13), 2371-2380.

Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kurtis, M. M., & Chaudhuri, K. (2011). The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(3), 399-406.

Matellano, F. V., & Gutiérrez, F. A. (2004). Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Informacion Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 28(3), 57-69).

Mathias, C. J. (2003). Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(suppl 3), 31-41.

Mathias, C. J., & Bannister, R. (Eds.). (2013). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*. OUP Oxford.

Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N., ... & Weinberger, D. R. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 51(2), 156-164.

Mayberg, H. S., & Solomon, D. H. (1995). Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Advances in neurology*, 65, 49.

McMahon, T. (2002). Aspectos psiquiátricos. En J. Thomas Asistencia y cuidados del paciente de Parkinson (pp. 70-82). Madrid: Témpora Ed.

Menchón Magriñá J. M, Vidal Rubio S., Cardoner Alvarez N. (1997). Los grandes síndromes. En E. Rojo Rodes y E. Cirera Costa. Edit. Interconsulta Psiquiátrica. Barcelona: Masson S.A. p. 72-82.

Merello, M. (2008). Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 47(5), 261-70.

Merims, D., & Giladi, N. (2008). Dopamine dysregulation syndrome, addiction and behavioral changes in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(4), 273-280.

Micieli, G., Tosi, P., Marcheselli, S., & Cavallini, A. (2003). Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 24(1), 32-34.

Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997). New concepts about the organization of basal ganglia output. *Advances in neurology*, 74, 57.

Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology*, 50(4), 381-425.

Molina J. A., Berbel A., Porta J. EP: clínica y diagnóstico. (1999). En: Jiménez F. J., Luquin M. R., Molina J. A. (eds.). Tratado de trastornos del movimiento. Madrid. p. 279-301.

Molina, J. A., Sáinz - Artiga, M. J., Fraile, A., Jiménez - Jiménez, F. J., Villanueva, C., Ortí - Pareja, M., & Bermejo - P, F. (2000). Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment?. *Movement Disorders*, 15(5), 869-872.

Mondolo, F., Jahanshahi, M., Granà, A., Biasutti, E., Cacciatori, E., & Di Benedetto, P. (2007). Evaluation of anxiety in Parkinson's disease with some commonly used rating scales. *Neurological Sciences*, 28(5), 270-275.

Montastruc, J. L., Rascol, O., & Senard, J. M. (1999). Treatment of Parkinson's disease should begin with a dopamine agonist. *Movement disorders*, 14(5), 725-730.

Moorey, S., Greer, S., Watson, M., Gorman, C., Rowden, L., Tunmore, R., ... & Bliss, J. (1991). The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *The British Journal of Psychiatry*, 158(2), 255-259.

Morgan, C., Nadelhaft, I., & De Groat, W. C. (1979). Location of bladder preganglionic neurons within the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *Neuroscience letters*, 14(2), 189-194.

Morillo, C. A., & Guzman, J. C. (2006). Evaluacion del sistema nervioso autonomo. *Guía Neurológica. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología*, 7, 221-235.

Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'brien, J. T., Burn, D. J., & McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.

Mosimann, U. P., Rowan, E. N., Partington, C. E., Collerton, D., Littlewood, E., O'Brien, J. T., ... & McKeith, I. G. (2006). Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *The American journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 153-160.

Moskovitz, C., Moses, H., & Klawans, H. L. (1978). Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry*, 135(6), 669-675.

Müller, A., Reichmann, H., Livermore, A., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *Journal of neural transmission*, 109(5-6), 805-811.

Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.

Mylius, V., Engau, I., Teepker, M., Stiasny-Kolster, K., Schepelmann, K., Oertel, W. H. & Möller, J. C. (2009). Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(1), 24-28

Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., ... & Ito, K. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 64(2), 224-229.

Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research*, 43(2), 111-117.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain). (2006). Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians.

Nebe, A., & Ebersbach, G. (2009). Pain intensity on and off levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(8), 1233-1237.

Nègre -Pagès, L., Regragui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H., & Rascol, O. (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 23(10), 1361-1369.

Nicaretta, D. H., de Rosso, A. L. Z., Maliska, C., & Costa, M. M. B. (2008). Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(4), 338-341.

Nirenberg, M. J., & Waters, C. (2006). Compulsive eating and weight gain related to dopamine agonist use. *Movement disorders*, 21(4), 524-529.

Nóbrega, A. C., Rodrigues, B., Torres, A. C., Scarpel, R. D., Neves, C. A., & Melo, A. (2008). Is drooling secondary to a swallowing disorder in patients with Parkinson's disease?. *Parkinsonism & related disorders*, 14(3), 243-245.

Nolano, M., Provitera, V., Estraneo, A., Selim, M. M., Caporaso, G., Stancanelli, A., ... & Santoro, L. (2008). Sensory deficit in Parkinson's disease: evidence of a cutaneous denervation. *Brain*, 131(7), 1903-1911.].

Nuti, A., Ceravolo, R., Piccinni, A., Dell'Agnello, G., Bellini, G., Gambaccini, G., ... & Bonuccelli, U. (2004). Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. *European Journal of Neurology*, 11(5), 315-320.

Nutt, J. G., Woodward, W. R., Hammerstad, J. P., Carter, J. H., & Anderson, J. L. (1984). The on-off phenomenon in Parkinson's disease: relation to levodopa absorption and transport. *New England Journal of Medicine*, 310(8), 483-488).

Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., & Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 23, 8-19.

Oertel, W. H., Wolters, E., Sampaio, C., Gimenez-Roldan, S., Bergamasco, B., Dujardin, M., ... & Schwarz, J. (2006). Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Movement Disorders*, 21(3), 343-353.

Oka, H., Mochio, S., Onouchi, K., Morita, M., Yoshioka, M., & Inoue, K. (2006). Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 241(1), 59-65.

Olanow, C. W. (2007). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease—2007. *Movement Disorders*, 22(17), 335-342.

Olanow, C. W., Hauser, R. A., Jankovic, J., Langston, W., Lang, A., Poewe, W., Tolosa, E., Stocchi, F., Melamed, E., Eyal E. & Rascol, O. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): Rationale, design, and baseline characteristics. *Movement Disorders*, 23(15), 2194-2201.

Olanow, C. W., Schapira, A. H., & Roth, T. (2000). Waking up to sleep episodes in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 15(2), 212-215.

Olanow, C. W., Watts, R. L., & Koller, W. C. (2001). An algorithm (decision tree) for

the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 56(suppl 5), 1-88.

Olanow, C. W., Stern, M. B., & Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Supplement 4), 1-136.

Olanow, C. W., Wakeman, D. R., & Kordower, J. H. (2014). Peripheral alpha-synuclein and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(8), 963-966.

Olivares Romero, J. (2013). *Utilidad diagnóstica y pronóstica de la ultrasonografía transcraneal en el parkinsonismo relacionado con el consumo de fármacos: estudio prospectivo*. Universidad de Granada.

Oppenheim, H. (1901). *Tratado de las enfermedades nerviosas*. Seix Barral.

Orimo, S., Uchiyama, T., Nakamura, A., Mori, F., Kakita, A., Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (2008). Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain*, 131(3), 642-650.

Ortega Lozano, S., Del Valle Torres, M. D., Jiménez-Hoyuela García, J. M., Delgado García, A., Molero Campos, E., & Campos Arillo, V. (2007). Validez diagnóstica de la SPECT con FP-CIT en la evaluación de pacientes con síndrome parkinsoniano clínicamente incierto. *Neurología*, 22(2), 86-92.

Ostergaard, L., Werdelin, L., Odin, P., Lindvall, O., Dupont, E., Christensen, P. B., ... & Schmiegelow, M. (1995). Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(6), 681-687.

Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P., ... & Robbins, T. W. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, 115(6), 1727-1751.

Page, D. B., Weaver, F., Wilkie, D. J., & Simuni, T. (2010). A computerized survey of pain in Parkinson's disease patients: A pilot feasibility study. *Parkinsonism & related disorders*, 16(2), 139-141.

Pagès, L., Rezagui, W., Bouhassira, D., Grandjean, H., & Rascol, O. (2008). Chronic pain in Parkinson's disease: The cross-sectional French DoPaMiP survey. *Movement Disorders*, 23(10), 1361-1369.

Pagonabarraga, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., & Kulisevsky, J. (2008). A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders*, 23(3), 443-448.

Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2010). Rasagilina: eficacia y protección en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 51, 535-41).

Pan-Montojo, F., Anichtchik, O., Dening, Y., Knels, L., Pursche, S., Jung, R., ... & Funk, R. H. (2010). Progression of Parkinson's disease pathology is reproduced by intragastric administration of rotenone in mice. *PloS one*, 5(1), e8762

Pan-Montojo, F., Schwarz, M., Winkler, C., Arnhold, M., O'Sullivan, G. A., Pal, A., ... & Reichmann, H. (2012). Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Scientific reports*, 2.

Papapetropoulos, S., Argyriou, A. A., & Ellul, J. (2005). Factors associated with drug-induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 252, 1223-1228.

Papapetropoulos, S., Argyriou, A. A., & Chroni, E. (2006). No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA - AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(3),

430-431.

Papatsoris, A. G., Deliveliotis, C., Singer, C., & Papapetropoulos, S. (2006). Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology*, 67(3), 447-451.

Pardo, A., & Castellanos, R. S. M. (1998). *Análisis de datos en psicología: II*. Pirámide.

Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends in neurosciences*, 13(7), 254-258.

Parkinson Study Group. (2000). Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 284(15), 1931-1938.

Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. London. Reprinted in James Parkinson (1755-1824), ed. M. Critchley.

Paulus, W., & Jellinger, K. (1991). The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 50(6), 743-755.

Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., ... & Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment The 15 - objects test. *Neurology*, 39(6), 762-762.

Pluck, G. C., & Brown, R. G. (2002). Apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(6), 636-642.

Poewe & Wenning, G. K. (2000). Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 15(5), 789-794.

Poewe, W. (2007). Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22(S17), 374-378.

Poewe, W., Berger, W., Benke, T. H., & Schelosky, L. (1991). High-speed

memory scanning in Parkinson's disease: Adverse effects of levodopa. *Annals of neurology*, 29(6), 670-673.

Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 56(2), 173-181.

Pontone, G., Williams, J. R., Bassett, S. S., & Marsh, L. (2006). Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 67(7), 1258-1261.

Pontone, G., Williams, J. R., Bassett, S. S., & Marsh, L. (2006). Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 67(7), 1258-1261.

Postuma, R. B., Gagnon, J. F., & Montplaisir, J. (2010). Clinical prediction of Parkinson's disease: planning for the age of neuroprotection. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2009.

Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J., & Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845-851.

Prado, R. C. P. D., & Barbosa, E. R. (2005). Depression in Parkinson's disease: study of 60 cases. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 63(3B), 766-771.

Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Bianchi, A., Chiesa, V., Baselli, G., ... & Scarlato, G. (2002). Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 23(2), 101-102.

Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A. M., Pellegrini, M., ... &

Villani, R. M. (2004). Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Experimental neurology*, 189(2), 369-379.

Puente-Periz, V. (2010). Tratamiento con Duodopa: ventajas. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 1), 51-53.

Quinn, N. P., Lang, A. E., Koller, W. C., & Marsden, C. D. (1986). Painful Parkinson's disease. *The Lancet*, 327(8494), 1366-1369.

Quittenbaum, B. H., & Grahn, B. (2004). Quality of life and pain in Parkinson's disease: a controlled cross-sectional study. *Parkinsonism & related disorders*, 10(3), 129-136.

Rabey, J. M., Bass, H., Bonuccelli, U., Brooks, D., Klotz, P., Korczyn, A. D., ... & Van Hilten, B. (1997). Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clinical neuropharmacology*, 20(4), 322-337.

Rahman, S., Griffin, H. J., Quinn, N. P., & Jahanshahi, M. (2008). Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement Disorders*, 23(10), 1428-1434.

Rajput, A. H., Stern, W., & Laverty, W. H. (1984). Chronic low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease An argument for delaying levodopa therapy. *Neurology*, 34(8), 991-991.

Rajput, A. H., Uitti, R. J., Lang, A. E., Rajput, A. H., Kumar, R., & Galvez-Jimenez, N. (1997, March). Amantadine (Amd) ameliorates levodopa (LD) induced dyskinesia (DK). *Neurology*, 48(3), 328.

Ramig, L. O., Sapir, S., Countryman, S., Pawlas, A. A., O'brien, C., Hoehn, M., & Thompson, L. L. (2001). Intensive voice treatment (LSVT®) for patients with Parkinson's disease: a 2 year follow up. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(4), 493-498.

Rana, A. Q., Kabir, A., Jesudasan, M., Siddiqui, I., & Khondker, S. (2013). Pain in Parkinson's disease: Analysis and literature review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(11), 2313-2317.

Ransmayr, G. N., Holliger, S., Schletterer, K., Heidler, H., Deibl, M., Poewe, W., ... & Kiss, G. (2008). Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology*, 70(4), 299-303.

Rascol, O., Brooks, D. J., Korczyn, A. D., De Deyn, P. P., Clarke, C. E., & Lang, A. E. (2000). A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1484-1491.

Raudino, F., Garavaglia, P., Pianezzola, C., Riboldazzi, G., Leva, S., Guidotti, M., & Bono, G. (2009). Long-term experience with continuous duodenal levodopa-carbidopa infusion (Duodopa): report of six patients. *Neurological sciences*, 30(1), 85-86.

Rebollo, P., Moris, J., Ortega, T., Valdés, C., & Ortega, F. (2007). Valores estimados de utilidad para el estado de salud usando la versión española del SF-36: validez del índice SF-6D versus EQ-5D. *Med Clin (Barc)*, 128, 536-7.

Reuther, M., Spottke, E. A., Klotsche, J., Riedel, O., Peter, H., Berger, K., ... & Dodel, R. C. (2007). Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism & related disorders*, 13(2), 108-114.

Richard, I. H., Szegethy, E., Lichter, D., Schiffer, R. B., & Kurlan, R. (1999). Parkinson's disease: a preliminary study of yohimbine challenge in patients with anxiety. *Clinical neuropharmacology*, 22(3), 172-175.

Rico, J. L., Restrepo, M., & Molina, M. (2005). Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes

con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Avances en Medición*, 3(1), 73-86.

Rinne, U. K., Bracco, F., Chouza, C., Dupont, E., Gershanik, O., Masso, J. M., ... & Marsden, C. D. (1998). Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. *Drugs*, 55(1), 23-30.

Robeson, W., DaM, J. R., & Margouleff, D. (1995). Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET.

Robinson, B. W., & Mishkin, M. (1968). Penile erection evoked from forebrain structures in *Macaca mulatta*. *Archives of neurology*, 19(2), 184-198.

Rodriguez - Blazquez, C., Frades - Payo, B., Forjaz, M. J., de Pedro - Cuesta, J., & Martinez - Martin, P. (2009). Psychometric attributes of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(4), 519-525.

Rodriguez - Blazquez, C., Forjaz, M. J., Frades - Payo, B., Pedro - Cuesta, D., & Martinez - Martin, P. (2010). Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease - autonomic (SCOPA - AUT). *European Journal of Neurology*, 17(2), 194-201.

Roh, J. H., Kim, B. J., Jang, J. H., Seo, W. K., Lee, S. H., Kim, J. H., ... & Koh, S. B. (2009). The relationship of pain and health-related quality of life in Korean patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 119(6), 397-403.

Rojo, A., Aguilar, M., Garolera, M. T., Cubo, E., Navas, I., & Quintana, S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism & related disorders*, 10(1), 23-28.

Romana Pezzella, F., Colosimo, C., Vanacore, N., Di Rezze, S., Chianese, M.,

Fabbrini, G., & Meco, G. (2005). Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 20(1), 77-81.

Rossi, P., Colosimo, C., Moro, E., Tonali, P., & Albanese, A. (2000). Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *European neurology*, 43(2), 95-101.

Rossor, M. N., Watkins, J., Brown, M. J., Reid, J. L., & Dollery, C. T. (1980). Plasma levodopa, dopamine and therapeutic response following levodopa therapy of parkinsonian patients. *Journal of the neurological sciences*, 46(3), 385-392.

Ruiloba, J. V., & Gastó-Ferrer, C. (1990). *Trastornos afectivos: ansiedad y depresión*. Salvat Editores.

Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1993). Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*.

Sakakibara, R., Hattori, T., Uchiyama, T., & Yamanishi, T. (2001). Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 71(5), 600-606.

Sakakibara, R., Uchiyama, T., Yamanishi, T., Shirai, K., & Hattori, T. (2008). Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 115(3), 443-460.

Sammour, Z. M., Gomes, C. M., Barbosa, E. R., Lopes, R. I., Sallem, F. S., Trigo-Rocha, F. E., ... & Srougi, M. (2009). Voiding dysfunction in patients with Parkinson's disease: Impact of neurological impairment and clinical parameters. *Neurourology and urodynamics*, 28(6), 510-515.

Santamaria, J., Tolosa, E., & Valles, A. (1986). Parkinson's disease with

depression A possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology*, 36(8), 1130-1130.

Santos-García, D., Aneiros-Díaz, Á., Macías-Arribi, M., Llaneza-González, M., Abella-Corral, J., & Santos-Canelles, H. (2010a). Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Supl. 2), 65-74.

Santos-García, D., Macías, M., Llaneza, M., Fuster-Sanjurjo, L., Echarri-Piudo, A., Belmonte, S., & Blanco, S. (2010b). Experiencia con la infusión continua de levodopa intraduodenal (Duodopa[®]) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada en un hospital de segundo nivel asistencial. *Neurología*, 25(9), 536-543.

Santos-García, D., Abella-Corral, J., Aneiros-Díaz, Á., Santos-Canelles, H., Llaneza-González, M. A., & Macías-Arribi, M. (2011). Dolor en la enfermedad de Parkinson: prevalencia, características, factores asociados y relación con otros síntomas no motores, calidad de vida, autonomía y sobrecarga del cuidador. *Revista de Neurología*, 52(7), 385-393.

Sapir, S., Spielman, J. L., Ramig, L. O., Story, B. H., & Fox, C. (2007). Effects of intensive voice treatment (the Lee Silverman Voice Treatment [LSVT]) on vowel articulation in dysarthric individuals with idiopathic Parkinson disease: acoustic and perceptual findings. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 50(4), 899-912.

Savitt, J. M., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2006). Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *Journal of Clinical Investigation*, 116(7), 1744.

Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., & Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain research*, 275(2), 321-328.

Schapira, A. H. V. (2003). Neuroprotection in PD—a role for dopamine agonists?.

Neurology, 61(6 suppl 3), 34-42.

Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, 46(2), 388-393.

Schestatsky, P., Valls-Solé, J., Ehlers, J. A., Rieder, C. R., & Gomes, I. (2006). Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(10), 1744-1748.

Schestatsky, P., Kumru, H., Valls-Sole, J., Valldeoriola, F., Marti, M. J., Tolosa, E., & Chaves, M. L. (2007). Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 69(23), 2162-2169.

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Movement Disorders*, 15(6), 1112-1118.

Schrag, A., Hovris, A., Morley, D., Quinn, N., & Jahanshahi, M. (2003). Young-versus older-onset Parkinson's disease: Impact of disease and psychosocial consequences. *Movement Disorders*, 18(11), 1250-1256.

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69(3), 308-312.

Schwab, R. S., England, A. C., Poskanzer, D. C., & Young, R. R. (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *Jama*, 208(7), 1168-1170.

Schwab, R., Amador, L., & Lettvin, J. (1951). Apomorphine in Parkinson's disease. *Transactions of the American Neurological Association*, 56, 251-253.

Sehara, Y. (2008). Hypothermia with Osborn waves in Parkinson's disease. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 48(8), 615-618.

Seppi, K., Weintraub, D., Coelho, M., Perez-Lloret, S., Fox, S. H.,

Katzenschlager, R., ... & Sampaio, C. (2011). The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 26(S3), 42-80.

Serrano-Aguilar, P. G., Lopez-Bastida, J., & Yanes-Lopez, V. (2006). Impact on health-related quality of life and perceived burden of informal caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 27(3), 136-142.

Serrano-Aguilar, P. G., Lopez-Bastida, J., & Yanes-Lopez, V. (2006). Impact on health-related quality of life and perceived burden of informal caregivers of individuals with Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 27(3), 136-142.

Shah, M., Deeb, J., Fernando, M., Noyce, A., Visentin, E., Findley, L. J., & Hawkes, C. H. (2009). Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(3), 232-237.

Shindo, K., Iida, H., Watanabe, H., Ohta, E., Nagasaka, T., & Shiozawa, Z. (2008). Sympathetic sudomotor and vasoconstrictive neural function in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 14(7), 548-552.

Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, A. A., & Weiner, W. J. (2002). Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 8(3), 193-197.

Shindo, K. (2009). [Sympathetic neurograms in patients with neurodegenerative disorders--an overview]. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo*, 61(3), 263-269.

Singaram, C., Gaumnitz, E. A., Torbey, C., Ashraf, W., Quigley, E. M. M., Sengupta, A., & Pfeiffer, R. (1995). Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *The Lancet*, 346(8979), 861-864.

Slaughter, J. R., Slaughter, K. A., Nichols, D., Holmes, S. E., & Martens, M. P.

(2001). Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 13(2), 187-196.

Sławek, J., Derejko, M., & Lass, P. (2005). Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease—a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism & related disorders*, 11(7), 465-468.

Solla, P., Cannas, A., Ibba, F. C., Loi, F., Corona, M., Orofino, G., ... & Marrosu, F. (2012). Gender differences in motor and non-motor symptoms among Sardinian patients with Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 323(1), 33-39.

Sommer, U., Hummel, T., Cormann, K., Mueller, A., Frasnelli, J., Kropp, J., & Reichmann, H. (2004). Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Movement disorders*, 19(10), 1196-1202.

Soykan, I., Sarosiek, I., Shifflett, J., Wooten, G. F., & McCallum, R. W. (1997). Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders*, 12(6), 952-957.

Staffen, W., Mair, A., Unterrainer, J., Trinka, E., & Ladurner, G. (2000). Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] β -CIT SPECT. *Journal of Neural Transmission*, 107(5), 543-552.

Starkstein, S. E., & Leentjens, A. F. (2008). The nosological position of apathy in clinical practice. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1088-1092.

Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134-139.

Starkstein, S. E., Preziosi, T. J., Berthier, M. L., Bolduc, P. L., Mayberg, H. S., &

Robinson, R. G. (1989). Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 112(5), 1141-1153.

Starkstein, S. E., Preziosi, T. J., Bolduc, P. L., & Robinson, R. G. (1990). Depression in Parkinson's disease. *The Journal of nervous and mental disease*, 178(1), 27-31.)

Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134-139.

Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., Tesón, A., Sabe, L., Merello, M., & Leiguarda, R. (1998). Depression in classic versus akinetic - rigid Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(1), 29-33.

Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., & Kremer, J. (2001). Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 158(6), 872-877.

Stein, M. B., Heuser, I. J., Juncos, J. L., & Uhde, T. W. (1990). Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *The American journal of psychiatry*, 147(2), 217.

Stella, F., Bucken-Gobbi, L. T., Gobbi, S., & Sant'Ana-Simões, C. (2007). Síntomas depresivos y trastorno motor en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 45, 594-8.

Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J. C., Höffken, H., Behr, T. M., Oertel, W. H., & Mayer, G. (2005). Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 128(1), 126-137.

Storch, A., Schneider, C. B., Wolz, M., Stürwald, Y., Nebe, A., Odin, P., ... & Ebersbach, G. (2013). Nonmotor fluctuations in Parkinson disease Severity and correlation with motor complications. *Neurology*, 80(9), 800-809.

Suchowersky, O., Gronseth, G., Perlmutter, J., Reich, S., Zesiewicz, T., & Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 976-982.

Suzuki, M., Urashima, M., Oka, H., Hashimoto, M., & Taira, K. (2007). Cardiac sympathetic denervation in bradykinesia-dominant Parkinson's disease. *Neuroreport*, 18(17), 1867-1870.

Swinn, L., Schrag, A., Viswanathan, R., Bloem, B. R., Lees, A., & Quinn, N. (2003). Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 18(12), 1459-1463.

Tandberg, E., Larsen, J. P., & Karlsen, K. (1998). A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 13(6), 895-899.

Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Cummings, J. L. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease: a community-based. *Archives of Neurology*, 53(2), 175.

Tandberg, E., Larsen, J. P., Aarsland, D., Laake, K., & Cummings, J. L. (1997). Risk factors for depression in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 54(5), 625-630.

Temel, Y., Van Lankveld, J. J. D. M., Boon, P., Spincemaille, G. H., Van Der Linden, C., & Visser-Vandewalle, V. (2004). Deep brain stimulation of the thalamus can influence penile erection. *International journal of impotence research*, 16(1), 91-94.

Tinazzi, M., Del Vesco, C., Fincati, E., Ottaviani, S., Smania, N., Moretto, G., ... & Defazio, G. (2006). Pain and motor complications in Parkinson's disease. *Journal*

of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 77(7), 822-825.

Tison, F., Barberger-Gateau, P., Dubroca, B., Henry, P., & Dartigues, J. F. (1997). Dependency in parkinson's disease: A population-based survey in nondemented elderly subjects. *Movement disorders, 12(6), 910-915.*

Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology, 5(1), 75-86.*

Toyoda, M., & Morohashi, M. (2003). New aspects in acne inflammation. *Dermatology, 206(1), 17-23.*

Truini, A., Frontoni, M., & Cruccu, G. (2013). Parkinson's disease related pain: a review of recent findings. *Journal of neurology, 260(1), 330-334.*

Truong, D. D., Bhidayasiri, R., & Wolters, E. (2008). Management of non-motor symptoms in advanced Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences, 266(1), 216-228.*

Uchida, K., Hirayama, M., Yamashita, F., Hori, N., Nakamura, T., & Sobue, G. (2011). Tremor is attenuated during walking in essential tremor with resting tremor but not parkinsonian tremor. *Journal of Clinical Neuroscience, 18(9), 1224-1228.*

Ueki, A., & Otsuka, M. (2004). Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *Journal of neurology, 251(7), vii18-vii23.*

Unsworth, C. A., Duckett, S. J., Duncombe, D., Perry, A., Skeat, J., & Taylor, N. (2004). Validity of the AusTOM scales: a comparison of the AusTOMs and EuroQol-5D. *Health and quality of life outcomes, 2(1), 64.*

Valkovic P, Mnar M Singliarova H, Harsany J, Hanakova M, martinkova J, Benetin J. (2015) Pain in Parkinson's Disease: A cross-Sectional Study of Its Prevalence, Types, and Relationship to Dpression and Quality of Life. *PLOSONe*

DOI:10.1371/journal.pone.0316541, 11 pages.

Van Hilten, J. J., Hoogland, G., Van der Velde, E. A., Middelkoop, H. A., Kerkhof, G. A., & Roos, R. A. (1993). Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56(8), 874-877.

Van Hilten, J. J., Van Der Zwan, A. D., Zwinderman, A. H., & Roos, R. A. C. (1994). Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Movement disorders*, 9(1), 84-88.

Van Hout, B., Janssen, M. F., Feng, Y. S., Kohlmann, T., Busschbach, J., Golicki, D., ... & Pickard, A. S. (2012). Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health*, 15(5), 708-715.

Van Laar, T., Jansen, E. N. H., Essink, A. W. G., Neef, C., Oosterloo, S., & Roos, R. A. C. (1993). A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*, 95(3), 231-235.

Vázquez, A., Jimenez - Jimenez, F. J., Garcia - Ruiz, P., & García - Urra, D. (1993). "Panic attacks" in Parkinson's disease. *Acta neurológica scandinavica*, 87(1), 14-18.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2007). Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 69(4), 333-341.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. M., & Van Hilten, J. J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(11), 1182-1187.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., Van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., & Van

Hilten, J. J. (2007). Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*, 69(4), 333-341.

Villares, J. C. B., & Carlini, E. A. (1989). Sebum secretion in idiopathic Parkinson's disease: effect of anticholinergic and dopaminergic drugs. *Acta neurologica scandinavica*, 80(1), 57-63.

Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & Van Hilten, J. J. (2004). Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders*, 19(11), 1306-1312.

Visser, M., Verbaan, D., Van Rooden, S., Marinus, J., Van Hilten, J., & Stiggelbout, A. (2009). A Longitudinal Evaluation of Health - Related Quality of Life of Patients with Parkinson's Disease. *Value in Health*, 12(2), 392-396.

Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., De Souza, M., Thomsen, T., Fox, S., ... & Miyasaki, J. (2006). Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology*, 67(7), 1254-1257.

Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., Duff-Canning, S., De Souza, M., Fox, S., ... & Miyasaki, J. (2006). Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*, 66(11), 1750-1752.

Voon, V., Potenza, M. N., & Thomsen, T. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Current opinion in neurology*, 20(4), 484-492.

Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E., & Ikuta, F. (1989). Lewy Bodies in the Enteric Nervous System in Parkinson's. *Arch. Histol. Cytol*, 52, 191-194.

Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (1997). Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *European neurology*, 38(Suppl. 2), 2-7.

Ware Jr, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 473-483.

Wasner, G., & Deuschl, G. (2012). Pains in Parkinson disease—many syndromes under one umbrella. *Nature Reviews Neurology*, 8(5), 284-294.

Weiner, W. J. (1999). The initial treatment of Parkinson's disease should begin with levodopa. *Movement disorders*, 14(5), 716-724.

Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2004). Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(5), 784-788.

Weintraub, D., Siderowf, A. D., Potenza, M. N., Goveas, J., Morales, K. H., Duda, J. E., ... & Stern, M. B. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of neurology*, 63(7), 969-973.

Welsh, M., McDermott, M. P., Holloway, R. G., Plumb, S., Pfeiffer, R., & Hubble, J. (2003). Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Movement Disorders*, 18(6), 637-645.

Wen, H. B., Zhang, Z. X., Wang, H., Li, L., Chen, H., Liu, Y., ... & Xu, Q. (2012). Epidemiology and clinical phenomenology for Parkinson's disease with pain and fatigue. *Parkinsonism & related disorders*, 18, 222-225.

Westermann, B., Wattendorf, E., Schwerdtfeger, U., Husner, A., Fuhr, P., Gratzl, O., ... & Welge-Lüssen, A. (2008). Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(1), 19-24.

Whone, A. L., Watts, R. L., Stoessl, A. J., Davis, M., Reske, S., Nahmias, C., ... &

Brooks, D. J. (2003). Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL - PET study. *Annals of neurology*, 54(1), 93-101.

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798.

Williams, D., Tijssen, M., Van Bruggen, G., Bosch, A., Insola, A., & Di, L. (2002). V, Mazzone P, Oliviero A, Quartarone A, Speelman H, and Brown P. *Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. Brain*, 125, 1558-1569.

Williams, D., Kühn, A., Kupsch, A., Tijssen, M., van Bruggen, G., Speelman, H., ... & Brown, P. (2003). Behavioural cues are associated with modulations of synchronous oscillations in the human subthalamic nucleus. *Brain*, 126(9), 1975-1985.

Williams, D. R., & Lees, A. J. (2005). Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *The Lancet Neurology*, 4(10), 605-610.

Wink, B., & Harris, J. (2000). A model of the Parkinsonian visual system: support for the dark adaptation hypothesis. *Vision research*, 40(14), 1937-1946.

Wintzen, M., & Gilchrest, B. A. (1996). Proopiomelanocortin, its derived peptides, and the skin. *Journal of investigative dermatology*, 106(1), 3-10.

Wolfs, C. A., Dirksen, C. D., Kessels, A., Willems, D. C., Verhey, F. R., & Severens, J. L. (2007). Performance of the EQ-5D and the EQ-5D+ C in elderly patients with cognitive impairments. *Health Qual Life Outcomes*, 5(1), 33.

Zesiewicz, T. A., Sullivan, K. L., Arnulf, I., Chaudhuri, K. R., Morgan, J. C.,

Gronseth, G. S., ... & Weiner, W. J. (2010). Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 74(11), 924-931.

Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Rocco, M., Mattis, P. J., Gordon, M. F., ... & Eidelberg, D. (2007). Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(3), 184-192.

Zhong, G., Bolitho, S., Grunstein, R., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). The relationship between thermoregulation and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease. *PloS one*, 8(8), e72661.

Zia, S., Cody, F. W., & O'Boyle, D. J. (2003). Discrimination of bilateral differences in the loci of tactile stimulation is impaired in subjects with Parkinson's disease. *Clinical Anatomy*, 16(3), 241-247.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatr scand*, 67(6), 361-370.

ANEXOS

Titulo del Estudio

El Dolor en la Enfermedad de Parkinson. Implicaciones autonómicas y afectivas.

Código del estudio: Estudio Dolor-EP Versión: 1.0 (31 de Enero de 2012)

Nº de paciente: _____

Introducción

¿En qué consiste este estudio? ¿Cuáles son los objetivos?

El Servicio al que usted acude habitualmente de este Hospital / Centro está llevando a cabo un estudio promovido por D. José Antonio Camacho conde, para evaluar el dolor que se produce en pacientes con enfermedad de Parkinson. En este estudio se prevé que participen 50 pacientes con EP.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Xanit Internacional y será realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y la legislación española.

Se le ha invitado a participar en el estudio porque usted cumple los criterios establecidos.

¿Cómo se realizará este estudio

Durante el estudio se le va a pedir que acuda a su hospital y o centro de investigación durante un máximo de dos visitas acompañado de un familiar o cuidador principal.

En esta/s visita/s se le pedirá que conteste a una serie de cuestionarios y se le harán algunas preguntas sobre usted y sobre su enfermedad. El tiempo necesario para cada visita puede variar pero calculamos que durará aproximadamente dos horas. Si durante la visita se sintiera cansado, dígaselo al evaluador y hará una pausa para continuar más tarde.

Debe saber que en cada visita le realizaran 1 entrevista, una se la realizará un psicólogo y la otra entrevista de menor duración la realizará un médico (pero solo la realizará aquellos participantes que sean seleccionados por el equipo investigador).

Si no le fuera posible acudir a la última visita, comuníquelo al investigador a través de la secretaria responsable (nº de teléfono: 952367190 (Ext. 7039 - Horario de atención 9 a 13h, lunes a viernes, Srta. Eli Naranjo-) y ésta le indicará la forma de proceder.

Su participación es voluntaria

Si desea participar en este estudio debe comunicárselo a su médico. Su participación es voluntaria. Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando,

comunicándosele a su médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. Su médico también podrá retirarlo de este estudio si así lo creyera conveniente, también puede ser retirado si no acudiera a alguna de las dos visitas previstas. Participar en el estudio no implica ningún riesgo para usted ya que únicamente se le pedirá que cumplimente unos cuestionarios en una única visita. Su tratamiento no será modificado por el hecho de participar en éste. Solo su médico lo modificará si lo creyese necesario por su situación médica.

¿Cuáles son los beneficios y los riesgos potenciales de este estudio?

Usted no obtendrá ningún beneficio por participar en este estudio pero puede que los resultados del mismo nos ayuden a detectar y, por ello, a tratar mejor en un futuro a personas con enfermedad de Parkinson y sus complicaciones.

Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que la persona designada para la monitorización del estudio, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por el investigador principal del estudio, con el propósito de determinar los resultados del estudio.

El acceso a dicha información quedará restringido al personal responsable del equipo investigador o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones. De acuerdo con la ley vigente tiene Vd. derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Personal de contacto:

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Director del estudio:	Dr. Víctor M. Campos Arillo
Dirección:	Hospital Xanit Internacional
Teléfono:	952367190

Si usted así lo desea, su médico de cabecera será informado de su participación en este estudio, para lo cual se le entregará a usted una carta informativa para que se la haga llegar.

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

APÉNDICES

1. Declaración de Helsinki

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de 1964 y sus posteriores modificaciones.

2. Información a los participantes y consentimiento informado

Antes de incluir a los pacientes en el estudio y de realizar cualquier procedimiento del mismo, se les ha facilitado la información a cerca del estudio según se adjunta en el Anexo 1.

3. Protección al sujeto y confidencialidad de los datos

Durante el estudio los pacientes han sido identificados por un número de paciente (incluido en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)). Con respecto al análisis, tratamiento y transmisión y análisis de datos los pacientes y de todos los participantes en general se ha seguido la normativa, por parte del Doctorando y del Responsable de la monitorización y análisis de datos, de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos personales que se le requieren. El procesamiento de datos y el análisis estadístico ha sido realizado por los propios investigadores.

El monitor del estudio ha tenido acceso a los datos clínicos originales del paciente. Todos ellos se han comprometido a mantener el secreto y reserva debida, sobre la información que conociera relativa a los participantes en el estudio en el desarrollo de sus funciones.

4. Aprobación del protocolo

Se solicitó y se obtuvo la aprobación del protocolo del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Xanit Internacional, antes del inicio del estudio.

PRESIDENTE DEL COMITÉ ÉTICO ASISTENCIAL DE XANIT

Benalmádena, 2 de Octubre de 2012

El Presidente del Comité de Ética Asistencial del Hospital Internacional certifica, que evaluado el proyecto de investigación:

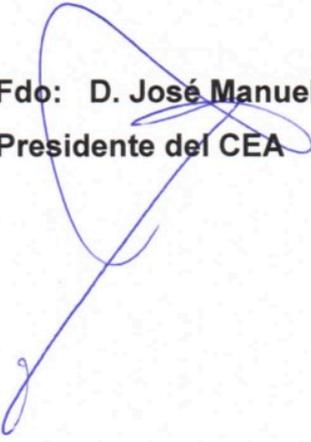
TITULO: El dolor en la enfermedad de Parkinson. Implicaciones autonómicas y afectivas

Investigador doctoral: José Antonio Camacho Conde (Área de Neurociencias, Servicio de Psicología, Hospital Internacional Xanit).

Director de tesis: Víctor Manuel Campos Arillo (Área de Neurociencias, Servicio de Neurología, Hospital Internacional Xanit)

Considera que tanto el proyecto como la hoja de información son **ética y metodológicamente aceptables** Así mismo, considera que el investigador doctoral y su director de tesis son competentes para llevar a cabo este proyecto.

Fdo: **D. José Manuel Martín Vázquez**
Presidente del CEA



PROTOCOLO DE ESTUDIO

PACIENTES

PACIENTE

Iniciales del nombre y apellidos	
Nº de entrada	

Investigador Doctoral			
Evaluador			
Fecha de la visita	Día:	Mes:	Año:

Evaluación

Basal

Seguimiento

1º

ESCALA HOSPITALARIA DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD - HADS

- Con esta escala, queremos saber cómo se ha sentido usted EN ESTA ÚLTIMA SEMANA. Por lo tanto, las respuestas que usted seleccione deben indicar su situación en los **últimos 7 días**.
- Debe elegir **SOLO UNA DE LAS CUATRO POSIBILIDADES** que se ofrecen en cada pregunta, pero es **MUY IMPORTANTE** que lea antes todas las respuestas posibles para ajustarse a la más exacta en su caso. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda.
- No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

SEÑALE CON UN CÍRCULO LA RESPUESTA ELEGIDA

1. Me siento tenso/a o nervioso/a

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

2. Sigo disfrutando de las cosas como siempre

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada
- 4.

3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto
- 4.

5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

6. Me siento alegre

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

7. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

8. Me siento lento/a y torpe

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

10. He perdido el interés por mi aspecto personal

- 3. Completamente
- 2. No me cuido como debería hacerlo
- 1. Es posible que no me cuido como debiera
- 0. Me cuido como siempre lo he hecho

11. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme

- 3. Realmente mucho
- 2. Bastante
- 1. No mucho
- 0. En absoluto

12. Espero las cosas con ilusión

- 0. Como siempre
- 1. Algo menos que antes
- 2. Mucho menos que antes
- 3. En absoluto

13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

- 3. Muy a menudo
- 2. Con cierta frecuencia
- 1. Raramente
- 0. Nunca

14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión

- 0. A menudo
- 1. Algunas veces
- 2. Pocas veces
- 3. Casi nunca

SCOPA-AUT - Escala de evaluación autonómica

A través de este cuestionario nos gustaría saber hasta qué punto ha tenido problemas funcionales en diferentes partes de su cuerpo **durante el mes pasado**, por ejemplo al orinar, o por excesiva sudoración. Para contestar debe poner una cruz en el recuadro que mejor refleje su situación. Si usted quiere cambiar una respuesta, debe tachar la casilla equivocada y poner una cruz en el recuadro correcto. Si usted ha recibido **durante el mes pasado** medicación para alguno/s de los problemas que más adelante se mencionan, entonces la pregunta se refiere a cómo estaba usted mientras estaba tomando la medicación. Usted puede poner la medicación que usa en la última página.

1. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted dificultades para tragar o se ha atragantado?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

2. Durante el mes pasado, ¿ha presentado babeo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

3. Durante el mes pasado, ¿se le ha quedado la comida "atravesada" en la garganta?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

4. Durante el mes pasado, ¿alguna vez ha tenido mientras comía la sensación de que se "llenaba" rápidamente?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

5. *El estreñimiento es un trastorno intestinal que significa defecar (hacer de vientre) dos veces por semana o incluso menos.*

Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted problemas de estreñimiento?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

6. Durante el mes pasado, ¿tuvo usted que hacer fuerza para defecar (hacer de vientre)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

7. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted incontinencia fecal (se le han escapado las heces involuntariamente)?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las preguntas del 8 al 13 se refieren a problemas al orinar. Si usted usa sonda puede indicarlo poniendo una cruz en el recuadro "uso sonda"

8. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted dificultad para retener la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

9. Durante el mes pasado, ¿ha tenido usted pérdidas involuntarias de orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

10. Durante el mes pasado, ¿hasta tenido usted la sensación de que, tras orinar, la vejiga no se vaciaba completamente?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

11. Durante el mes pasado, ¿era débil el chorro de la orina?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

12. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar de nuevo habiendo pasado menos de 2 horas de la vez anterior?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

13. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que orinar durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Uso de sonda

14. Durante el mes pasado, al ponerse en pie ¿ha tenido sensación de mareo, alteración de la visión o dificultad para pensar con claridad?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

15. Durante el mes pasado, ¿se sintió mareado tras permanecer de pie durante algún tiempo?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

16. ¿Se ha desmayado en los últimos 6 meses?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

17. Durante el mes pasado, ¿ha sudado excesivamente durante el día?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

18. Durante el mes pasado, ¿ha sudado usted alguna vez excesivamente durante la noche?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

19. Durante el mes pasado, ¿notó sus ojos muy sensibles a la luz brillante?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

20. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el frío?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

21. Durante el mes pasado, ¿ha tenido problemas para tolerar el calor?

Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente

Las siguientes preguntas son acerca del sexo. Aunque nos damos cuenta de que la sexualidad es un tema muy íntimo, nos gustaría que respondiese a estas preguntas. Con respecto a las preguntas sobre actividad sexual, considere contacto sexual a las relaciones sexuales con una pareja o a la masturbación. Una opción extra se añade a estas preguntas, donde puede indicar usted que la situación descrita no ha tenido lugar durante el mes pasado, por ejemplo, porque usted no haya tenido relaciones sexuales. Las preguntas 22 y 23 son específicas para los hombres, y las preguntas 24 y 25 para mujeres.

Las siguientes 3 preguntas son **SOLO PARA HOMBRES**

22. Durante el mes pasado, ¿ha presentado usted impotencia (incapaz de tener o mantener una erección)

Nunca Rara vez Frecuentemente Ocasionalmente No ha lugar/ No aplicable

23. Durante el mes pasado, ¿con qué frecuencia ha sido incapaz de eyacular?

Nunca Rara vez Frecuentemente Ocasionalmente No ha lugar/ No aplicable

23a. Durante el mes pasado, ¿ha tenido que tomar alguna medicación para trastornos de la erección? (Si es el caso, ¿qué medicación?)

No Sí

Siga con la pregunta 26

Las siguientes 2 preguntas son **SOLO PARA MUJERES**

24. Durante el mes pasado, ¿ha presentado sequedad vaginal durante la relación sexual?

Nunca Rara vez Frecuentemente Ocasionalmente No ha lugar/ No aplicable

25. Durante el mes pasado, ¿ha tenido dificultad para alcanzar el orgasmo?

Nunca Rara vez Frecuentemente Ocasionalmente No ha lugar/ No aplicable

Las siguientes preguntas son para TODOS

Las preguntas que figuran a continuación se refieren al uso de medicación, hayan sido o no prescritas por un médico. Si usted utiliza medicación, por favor escriba el nombre del medicamento.

26. Durante el mes pasado ¿ha tomado usted medicación para?.

- | | | |
|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| a. Estreñimiento | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí |
| b. Problemas urinario | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí |
| c. Tensión arterial | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí |
| d. Otros síntomas* | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Sí |

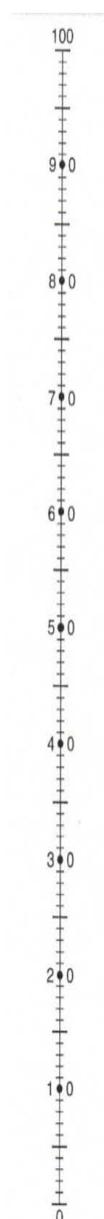
* (No relacionados con la enfermedad de Parkinson)

SU ESTADO DE SALUD HOY

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice "Su estado de salud hoy" (*) hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

SU ESTADO DE SALUD

(*) A veces se tiende a valorar el estado de salud actual haciendo una cruz o una marca en la EVA

SU ESTADO DE SALUD HOY

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

No marque más de una casilla en cada grupo.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar **1**
- Tengo algunos problemas para caminar **2**
- Tengo que estar en la cama **3**

Cuidado Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal **1**
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme **2**
- Soy incapaz de lavarme o vestirme **3**

Actividades Cotidianas (*Ej.: trabajar, estudiar, hacerlas tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre*)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas **1**
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas **2**
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas **3**

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar **1**
- Tengo moderado dolor o malestar **2**
- Tengo mucho dolor o malestar **3**

Ansiedad/Depresión

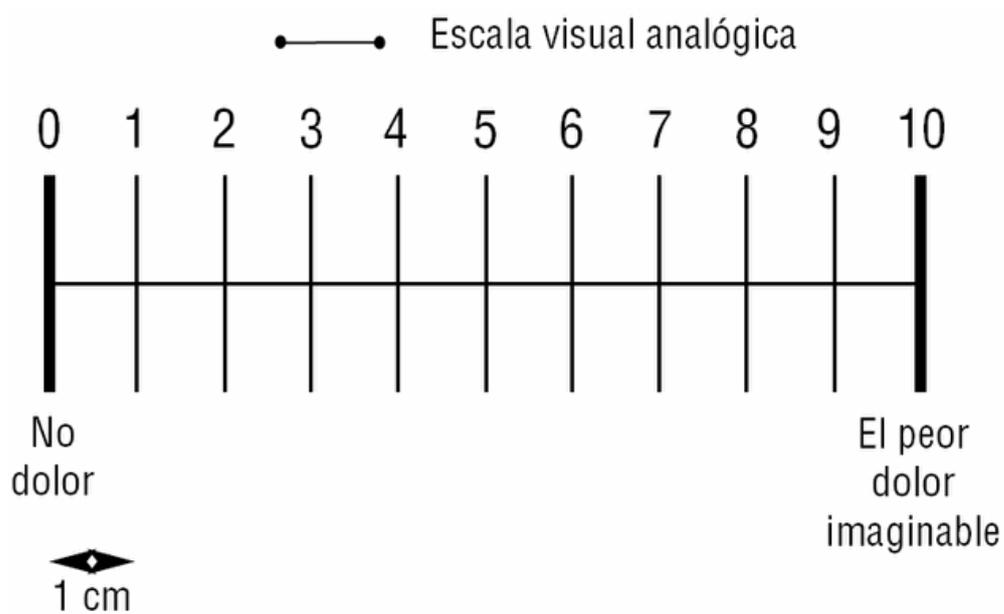
- No estoy ansioso ni deprimido **1**
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido **2**
- Estoy muy ansioso o deprimido **3**

Comparando con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es: (POR FAVOR PONGA UNA CRUZ EN EL CUADRO)

- Mejor **1**
- Igual **2**
- Peor **3**

DOLOR- INTENSIDAD

Instrucciones: en la línea siguiente, marque con una línea la posición que mejor describa la intensidad del dolor que siente en este momento.



Por favor, indíquenos con qué frecuencia siente dolor:

Cuando usted tiene dolor, ¿con qué frecuencia el dolor es intenso?

Nunca Pocas veces A veces

Muy a menudo Siempre

La frecuencia de aparición es:

Varias veces al día 1 vez al día al menos 2 veces por semana
 más de dos veces a la semana otra _____

CUESTIONARIO SOBRE DOLOR

1. ¿Cuánto tiempo lleva con dolor?

- No tengo dolor.
- Menos de un mes.
- Menos de tres meses.
- Menos de seis meses.
- Más de seis meses.

2. ¿Tenía usted ya dolor antes de que le diagnosticasen de enfermedad de Parkinson?

- Sí. No.

3. ¿Le había comentado antes de esta encuesta a su neurólogo que tenía dolor o le había preguntado él antes por ello?

- Sí. No.

4. Si usted le comentó que tenía dolor, ¿le puso algún tratamiento específico para el dolor?

- Sí. No.

5. ¿Tiene dolor en la zona del lumbago?

- Sí. No.

6. ¿Tiene dolor en la zona del lumbago que le baje por una pierna como si fuera un calambrazo, una corriente, una descarga eléctrica? Sí. No.

7. Señale qué parte del cuerpo le duele (pueden ser varias):

- Cuello.
- Hombros y brazos.
- Espalda.
- Piernas.
- Pies.
- Me duele todo el cuerpo, no sé muy bien precisar.
- Otra parte (escribir cuál):
- No me duele nada.

8. Cuando tiene dolor, ¿es en la parte del cuerpo que tiene más rígida y torpe debido a su enfermedad de Parkinson? Sí. No. No tengo dolor.

9. ¿Piensa que el dolor que tiene guarda relación con su enfermedad de Parkinson?

- Sí. No. No tengo dolor.

10. Cuando tiene dolor, ¿éste aparece cuando se encuentra más parado, más lento, más torpe, más rígido o más tembloroso/a?

- Sí. No, no guarda ninguna relación. No tengo dolor.

11. ¿Piensa que el tratamiento que toma para su enfermedad de Parkinson (Sinemet, Madopar, Stalevo, Mirapexin, Requip, Neupro, Contam, Tasmart, Azilect o Amantadina) le mejora el dolor?

Sí (escribir el tratamiento que le mejora el dolor):

No me mejora el dolor. No tengo dolor.

12. ¿Toma algo específico para el dolor que le haya dado su neurólogo o su médico de cabecera?

Sí (escribir qué):

No.

No tengo dolor.

13. ¿Le mejora el dolor ese tratamiento que toma específicamente y que le ha recetado su médico para el dolor?

Sí (indicar qué tratamiento le mejora el dolor):

No.

No tengo dolor.

14. El dolor que tiene, ¿cuándo aparece?

Es constante todo el día.

Es cuando estoy más torpe, parado, cuando peor me encuentro de mi enfermedad de Parkinson y noto que me hace falta tratamiento. Es intermitente a lo largo del día y no tiene nada que ver con cómo me encuentre de mi enfermedad de Parkinson.

15. ¿En qué momento del día suele tener dolor?

Al levantarme de la cama, hasta que tomo la pastilla del Parkinson.

Por la mañana.

Por la tarde.

Por la noche.

Todo el día, no hay un predominio claro.

16. ¿Tiene episodios en los cuales se le quede un brazo o un pie muy rígido, torcido, tirante y con dolor?

Sí. No.

17. ¿Tiene episodios en los cuales se le mueve alguna o varias partes del cuerpo de forma involuntaria que no puede controlar (discinesias)?

Sí. No.

18. Si tiene estos episodios (discinesias), ¿tiene dolor coincidiendo con ellos?

No tengo discinesias.

Las tengo, pero no con dolor.

Las tengo y tengo dolor coincidiendo con ellas.

19. ¿Hace rehabilitación o fisioterapia? Sí. No.

20. Si usted hace rehabilitación o fisioterapia, ¿le mejora el dolor?

Sí. No. No la hago.

21. Señale cómo describiría el dolor que usted tiene (puede, por supuesto, tener varias contestaciones):

Palpitante.

Adormecimiento, entumecimiento.

Acorchamiento, hormigueo.

Quemante.

Interno.

Tirante.

Punzante.

Opresivo.

Cólico.

Escozor.

Como una descarga, una corriente eléctrica.

Frialdad.

Calor.

Difuso.

Otra forma (escribir como lo siente):

No tengo dolor.

Tengo algún síntoma (especificar cuál, por ejemplo, hormigueos, tirantez, etc.), pero sin dolor:

22. El dolor que tiene, ¿se desencadena o empeora con algo concreto (situación, movimiento, maniobra, etc.)?

Sí (escribir con qué):

No.

No tengo dolor.

23. El dolor que tiene, ¿disminuye o mejora con algo concreto (situación, movimiento, maniobra, etc.)?

Sí (escribir con qué):

No.

No tengo dolor.

24. ¿Tiene usted alguna otra enfermedad causante de dolor (artrosis, hernias discales, fibromialgia, etc.)?

Si es así, escriba por favor cuál/cuáles:

INVESTIGADOR

PACIENTE

Iniciales del nombre y apellidos	
Nº de entrada	

Investigador Doctoral			
Evaluador			
Fecha	Día:	Mes:	Año:

Evaluación

Basal

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento:
 día mes año

Edad:

Sexo: H M

Estudios: Número de años _____

País origen _____ Nacionalidad _____

Raza: Blanco Asiático Negro Chino

Hispano Mixto Otros _____

Forma de vida en la comunidad: Institucionalizado

Vive en su casa Vive en casa de un familiar (especificar quién) _____

Hábitat: Urbano Rural Intermedio

Estado civil: Casado/a Soltero/a Viudo/a Divorciado/a

Pertenece a algún grupo de apoyo o asociación de pacientes?

No Sí

Estado laboral del paciente: Jubilado/a Activo/a, tiempo completo

Activo/a, tiempo parcial En paro Ama de casa Voluntario/a

Conduce su coche No Sí

EXPLORACIÓN FÍSICA DEL PACIENTE

PESO Y TALLA

Kg Cm

SCOPA-COG (I)

Marque con una cruz si el paciente en el momento de la exploración está en

ON OFF

Memoria y aprendizaje

1. Recuerdo verbal:

(Nota: Se muestran 10 palabras repetidamente durante por lo menos 4 segundos. Permita al paciente leerlas en voz alta. El tiempo para recordar es ilimitado).

Instrucción al paciente: " Lea las siguientes 10 palabras en alto y trate de recordar cuantas pueda. Después de leerlas todas, dígame todas las palabras que recuerde. El orden palabras no es importante" Puntuación: 10 correctas = 5; 8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3, 5 correctas = 2, 4 correctas = 1, < 3 = 0.

Puntuación/5

2. Digitspan a la inversa

(Nota: Pregunte al paciente sobre la serie de números en sentido inverso; los n° se leen en alto, 1 segundo por número; si se

repiten incorrectamente, se presenta la alternativa en la segunda columna. Continuar hasta que 2 filas de números se repiten

incorrectamente. Asegurarse de que el intervalo de tiempo entre los números es el mismo. Puntúa la serie de n° más grande

que se repite al menos una vez correctamente. Dar un ejemplo: " Si digo 2-7-3, entonces Ud. debe decir (3-7-2)".

En orden reverso

Puntuación

2-4	5-8	= 1
6-2-9	4-1-5	= 2
3-2-7-9	4-9-6-8	= 3
1-5-2-8-6	6-1-8-4-3	= 4
5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6	= 5
8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8	= 6
9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3	= 7

Puntuación/7

3. Indicar los cuadrados

(Nota: señale los cuadrados en el orden que se muestra abajo. El paciente debe imitar cada serie . Hacerlo lentamente. Dejar al paciente que realice la tarea con la mano que quiera).



1



2



3



4

313

- a. 1-2-4-2
- b. 1-2-3-4-3
- c. 3-4-2-1-4
- d. 1-4-2-3-4-1
- e. 1-4-2-3

Puntuación...../5

Atención

4. Restar para atrás de 30 a 0. de 3 en 3

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no reconocer un número, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: "Usted debe restar de 3 en 3 empezando en 30, hasta

0". Puntuación : (0 errores = 2, 1 error = 1, > 2 = errores = 0)

Puntuación/2

5. Decir los meses en orden inverso

(Nota, los errores pueden ser: 1) el orden, 2) no decir o no conocer el siguiente mes, 3) no terminar toda la serie).

Instrucción al paciente: " Nombre los meses del año al revés, empezando desde el último mes del año":

Dic.-Nov.-Oct.-Sept.-Ago.-Jul.-Jun.-May.-Abr.-Marz.-Feb.-Ene.

Puntuación : (0 errores = 2, 1 error = 1, > 2 errores = 0)

Puntuación...../2

Funciones ejecutivas

6. Puño-canto- palma

(Nota: 1. el puño con la palma de la mano hacia abajo, 2. el canto con los dedos extendidos con el meñique hacia abajo, 3. palma hacia abajo con los dedos extendidos. Practique 5 veces, con ayuda verbal; ej.: puño-canto- palma, y anote el nº de veces que ha hecho correctamente la secuencia de un total de 10; el paciente elige que mano puede usar).

Puntuación : 10 correctas = 3, 9 correctas = 2, 8 correctas = 1, < 7 correctas = 0.

Puntuación/3

7. Fluencia semántica

Nota: instruya al paciente que diga animales durante un minuto. No se puede repetir o decir variaciones de palabras, por ejemplo león-leones, etc; se permiten categorías, pájaro y paloma son ambas correctas. Anote los animales nombrados correctamente.

Puntuación :-> 25 correctas = 6, 20-24 = 5, 15-19 = 4, 10-14 = 3, 5-9 = 2, 1-4 =1,0 = 0.

Puntuación fluencia semántica...../6

8. Dado

(Nota: use las 2 cartulinas, una con SI = par; NO = impar; la otra con SI = más alto, NO = más bajo). Ponga las cartulinas correspondientes de forma que puedan ser vistas por el paciente durante la explicación de cada una de las 2 pruebas, asegurándose de que no vea la cartulina que no corresponda. Corregir al paciente cuando sea necesario. **La primera situación (1) no se puntúa.**

Situación 1: SI = par, NO = impar

Instrucción: " Diga SI cuando vea un número par, y diga NO cuando vea un número impar".

Pregunte después al paciente de acuerdo con este otro criterio: Si = más alto, No = más bajo. Se puntúa la primera respuesta. No se permite corregir al paciente.

Situación 2: SI = más alto, NO = más bajo

Instrucción: " Diga SI cuando el número del dado es más alto que el anterior, y diga NO cuando el número del dado sea más bajo que el anterior".

Puntuación = (10 correctas = 3,9 correctas = 2, 8 correctas = 1, < 7 correctas =

0)

Número de respuestas correctas...../10

Puntuación/3

Función visuoespacial

9. Composición de figuras

(Nota: se le presentan al paciente 5 patrones y con 2 o 3 de las posibles alternativas mostradas (4 ó 5) debe componer una figura igual al modelo que figura en el lado izquierdo de la cartulina).

A: B: C: D: E:

Puntuación /5

Memoria

10. Recuerdo tardío

Instrucción " Nombre todas las palabras que recuerde de las 10 palabras que usted aprendió al principio de la prueba".

Mantequilla	
Brazo	
Playa	
Carta	
Reina	
Cabina	
Palo	
Billete	
Hierba	
Motor	
Puntuación	/5

Puntuación :10 correctas = 5;8-9 correctas = 4; 6-7 correctas = 3; 5 correctas = 2; 4 correctas = 1; <_3 correctas = 0.

Puntuación total SCOPA-COG...../43

MODIFIED PARKINSON PSYCHOSIS RATING SCALE (MPPRS)

¿Ha experimentado Ud. algunos de los siguientes síntomas durante el último mes? Por favor, describa (para ser contestada por el paciente o cuidador principal):

Alucinaciones

(¿Ha percibido (visto, oído, sentido, olido) cosas que usted sabía que no estaban o que otras personas no percibían? Cuando las percibió, ¿se dio cuenta de que no eran reales? ¿Actuó a veces en consonancia con estos fenómenos (por ejemplo, intentado tocar cosas inexistentes)? ¿Le han asustado estos fenómenos? ¿Se agitó o se puso agresivo cuando apreció esos fenómenos o cuando alguien trató de convencerle de que no eran reales? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha percibido fenómenos que no eran reales?. Por ejemplo, ¿hablaba con gente que no estaba presente? ¿Sabía el paciente que no era real o ha podido convencerle de que no era real? Al percibir estos fenómenos, ¿el paciente se agitaba o se ponía agresivo?)

0. Ausente

1. Leve; con introspección (“insight”) conservada; las alucinaciones no son amenazantes
2. Moderada; “insight” parcial; puede ser convencido; las alucinaciones pueden ser amenazantes
3. Grave; no “insight”; no puede ser convencido; las alucinaciones pueden estar asociadas con gran carga emocional, agitación, agresión

Ilusiones e identificación errónea de personas

(¿Ha percibido (visto, oído) cosas de manera diferente a lo que eran en realidad? (por ejemplo, una persona en lugar de un árbol, un bicho en lugar de una miga de pan). Cuando las percibió, ¿se dio cuenta de que no eran reales? ¿Ha actuado alguna vez en consonancia con estos fenómenos (por ejemplo, intentado tocarlos)? ¿Le han asustado estos fenómenos? ¿Se agitó o se puso agresivo cuando notó estos fenómenos o cuando alguien intentó convencerle de que no eran reales? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha percibido fenómenos de forma diferente, por ejemplo, ha saludado a un árbol o ha cogido una miga de pan diciendo que era un insecto? ¿Sabía el paciente que no era real o pudo usted convencerle de que no era real? ¿Se puso el paciente agitado o agresivo cuando percibió esos fenómenos?)

0. Ausente

1. Leve; con introspección (“insight”) conservada; las ilusiones no son amenazantes
2. Moderada; “insight” parcial; puede ser convencido; las ilusiones pueden ser amenazantes
3. Grave; no “insight”; no puede ser convencido; las ilusiones pueden estar asociadas con gran carga emocional, agitación, agresión

Ideación paranoide (persecución y/o celos)

(¿Ha estado usted más desconfiado / suspicaz o celoso de lo habitual? (Por ejemplo, ¿ha estado convencido de que la gente tenía “malas intenciones” contra usted, o que la gente le estaba robando?). ¿Ha acusado equivocadamente a otras personas? Estos pensamientos, ¿le pusieron más tenso o agresivo? Para el cuidador: ¿Tiene la impresión de que el paciente ha tenido ideas que no eran verdad, por ejemplo le ha acusado erróneamente de infidelidad? ¿Pudo convencerle de que tales ideas eran falsas? ¿Se puso agresivo o rechazó cooperar debido a estas ideas?)

0. Ausente

1. Leve; asociada a suspicacia

2. Moderada; asociada a tensión y excitación

3. Grave; con acusaciones a personas, agresión y/o falta de cooperación (por ejemplo, negarse a comer o a tomar la medicación)

Trastornos de la ensoñación

¿Ha soñado más de lo habitual? ¿Recuerda sueños vívidos o desagradables? ¿Le ha dicho alguien que se movía, hablaba o gritaba mientras dormía? Cuando despertó, ¿fue consciente de que había estado soñando? ¿estaba asustado, agitado o confuso? Para el cuidador: ¿Ha notado que el paciente estuviera soñando? ¿Se movía, hablaba o gritaba mientras estaba dormido? ¿Estaba asustado, agitado o confuso cuando se despertó?

0. Ausentes

1. Leves; sueños vívidos, inquietud durante el sueño (se mueve o habla mientras está dormido). Puede asociarse con ansiedad

2. Moderados; asociados con sensación de peligro

3. Graves; asociados con agitación y confusión

Confusión: (atención, memoria, orientación temporal, espacial o personal alteradas, o lenguaje incoherente)

¿Ha sido usted capaz de pensar tan claramente como solía hacerlo? ¿Ha sido usted capaz de concentrarse? (en un libro o en una conversación) ¿Cómo ha estado su memoria? (¿Ha olvidado qué hizo recientemente?) ¿Cómo ha estado en lo referente a orientación? (¿Sabía siempre dónde estaba, por dónde tenía que ir; sabía el día / mes que era y si era por la mañana o por la tarde; sabía siempre quiénes eran las personas conocidas?) ¿Ha sido coherente su lenguaje? (¿Alguna vez ha tenido que parar de hablar porque no podía centrarse en el tema o cambiaba a otro tema de forma ilógica?) Para el cuidador: ¿tiene la impresión de que el paciente ha tenido problemas de concentración, memoria, orientación o lenguaje?

0. Ausente

1. Leve; leve alteración de la conciencia del entorno o de la atención; puede tener algunos problemas de memoria, orientación o lenguaje incoherente.

2. Moderada; considerable alteración de la conciencia del entorno; alteración de la atención; puede tener considerables problemas de memoria, orientación o lenguaje incoherente

3. Grave; no es consciente del entorno, es incapaz de centrar, mantener o cambiar apropiadamente la atención; puede tener problemas graves de memoria, orientación o lenguaje incoherente.

Preocupación sexual

¿Ha soñado o pensado más sobre sexo o ha aumentado su impulso sexual? ¿Se ha enfadado o se ha puesto agresivo cuando no se han satisfecho sus deseos? Para el cuidador: ¿tiene la impresión de que el paciente tiene su mente más ocupada por pensamientos sexuales o que su impulso sexual ha aumentado? ¿Se ha enfadado o se ha puesto agresivo cuando no se han satisfecho sus deseos?

0. Ausente

1. Leve; aumento de pensamientos o sueños relacionados con el sexo

2. Moderada; aumento de la demanda de actividad sexual

3. Grave; impulsividad sexual violenta.

DIRECTOR DE TESIS

PACIENTE

Iniciales del nombre y apellidos	
Nº de entrada	

Investigador Doctoral	
Evaluador	

Fecha	Día:	Mes:	Año:
-------	------	------	------

Evaluación

Basal

DATOS GENERALES

1. ¿Tiene el paciente enfermedad de Parkinson idiopática? Sí No
2. ¿Tiene el paciente cuidador permanente? Sí No
3. ¿Cumplen criterios de inclusión y exclusión el paciente? Sí No
4. ¿Ha firmado el consentimiento informado el paciente? Sí No

DATOS HISTÓRICOS DE LA ENFERMEDAD

Año de inicio de la EP _____

Exposición a los siguientes factores:

Tabaco: No Sí

Café: No Sí

Agua de pozo o manantial No Sí Duración en años _____

Duración en años _____ No Sí

Duración en años _____

Productos químicos (pesticidas*, monóxido de carbono, etc) o metales (manganeso, etc)

No Sí ¿Cuál? _____ Duración en años _____

Alcohol: No Sí Cantidad en gramos/día* _____

Duración en años _____

Hormonas estrogénicas en mujeres postmenopáusicas:

No Sí Duración en años _____

Consumo de 2 ≥ aspirinas/día No Sí Duración en años _____

10.3 ¿Cuál fue el tratamiento de inicio de la enfermedad de Parkinson?

Levodopa Sí No

Agonista dopaminérgico Sí No

Ambos Sí No Otros (detallar) _____

(Por favor, compruébese que se han contestado a TODOS los datos solicitados).

DATOS HISTÓRICOS DEL TRATAMIENTO *

Medicación para la Enfermedad de Parkinson		Dosis diaria total
Amantadina	<input type="checkbox"/>	
Apomorfina	<input type="checkbox"/>	
Biperideno (Akineton)	<input type="checkbox"/>	
Bromocriptina (Parlodel)	<input type="checkbox"/>	
Cabergolina (Sogilen)	<input type="checkbox"/>	
Clozapina (Leponex)	<input type="checkbox"/>	
Donepezil (Aricept)	<input type="checkbox"/>	
Entacapona (Comtan)	<input type="checkbox"/>	
Galantamina (Remynil)	<input type="checkbox"/>	
Levodopa con benserazida (Madopar)	<input type="checkbox"/>	
Levodopa con entacapona (Stalevo)	<input type="checkbox"/>	
Levodopa con carbidopa (Sinemet)	<input type="checkbox"/>	
(Sinemet Plus)	<input type="checkbox"/>	
(Sinemet Retard)	<input type="checkbox"/>	
Levodopa Gel (Duodopa)	<input type="checkbox"/>	
Pergolida (Pharken)	<input type="checkbox"/>	
Pramipexol (Mirapexin)	<input type="checkbox"/>	
Propranolol (Sumial)	<input type="checkbox"/>	
Quetiapina (Seroquel)	<input type="checkbox"/>	
Rasagilina (Azilect)	<input type="checkbox"/>	
Rivastigmina (Exelon, Prometax)..	<input type="checkbox"/>	
Rotigotina (Neupro)	<input type="checkbox"/>	
Ropinirol de liberación inmediata (Requip).	<input type="checkbox"/>	
Ropinirol de liberación prolongada (Requip-Prolib)	<input type="checkbox"/>	
Selegilina (Plurimen)	<input type="checkbox"/>	
Trihexifenidilo (Artane)	<input type="checkbox"/>	

Otras medicaciones para la Enfermedad de Parkinson* (hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, etc). Especificquelos.	Dosis diaria total

*** A cumplimentar por el médico**

(Por favor, compruébese que se han contestado a TODOS los datos solicitados).

SCOPA-MOTOR (I)

EVALUACIÓN MOTORA

Temblor de reposo

Valorar cada brazo por separado durante 20 segundos; las manos descansan sobre los muslos; si el temblor no es evidente en reposo, tratar de fijar la atención del paciente, p. ej., pidiéndole que cuente hacia atrás mientras mantiene los ojos cerrados.

0 = ausente

1 = pequeña amplitud (< 1 cm), presente espontáneamente u obtenido solamente mientras el paciente está atento (cualquier amplitud)

2 = moderada amplitud (1-4 cm), presente espontáneamente

3 = gran amplitud (> 4 cm), presente espontáneamente

Puntuación MSD____MSI____

Temblor postural

Valorar con los brazos extendidos al frente, pronados o semipronados y con los dedos índices de ambas manos casi tocando uno con otro (codos flexionados).

Evaluar en cada posición durante 20 segundos.

0 = ausente

1 = pequeña amplitud (< 1 cm)

2 = moderada amplitud (1-4 cm)

3 = gran amplitud (> 4 cm)

Puntuación MSD____MSI____

Movimientos alternantes rápidos de las manos

Movimientos alternantes rápidos de pronación/supinación de la mano situada encima, golpeando (con palma y dorso) la palma de la mano situada debajo en horizontal, durante 20 segundos. Evaluar cada mano por separado.

0 = normal

1 = ejecución lenta, o enlentecimiento discreto y/o reducción en amplitud

2 = cansancio o fatiga clara y precoz; puede haber detenciones ocasionales

3 = dificultad o vacilación para iniciar el movimiento o frecuentes detenciones durante la realización de los movimientos, o apenas puede realizar la acción

Puntuación MSD____MSI____

SCOPA-MOTOR (II)

EVALUACIÓN MOTORA

Rigidez

Valorar los movimientos pasivos de codos y muñecas en el rango de moción completo, mientras el paciente permanece relajado, sentado. Ignorar la rigidez "en rueda dentada ". Evaluar cada brazo por separado.

0 = ausente

1 = discreta rigidez, sin dificultad para lograr las posiciones extremas del rango de moción completo

2 = moderada rigidez, con cierta dificultad para lograr las posiciones extremas

3 = intensa rigidez, con dificultades considerables para alcanzar las posiciones.

Puntuación MSD____MSI____

A PARTIR DE AQUÍ, SEÑALE CON UNA MARCA LA RESPUESTA ELEGIDA

Levantarse de silla

Se instruye al paciente para cruzar los brazos ante el pecho. Utilizar una silla con respaldo recto.

0 = normal

1 = con lentitud; no necesita los brazos para levantarse

2 = necesita los brazos para levantarse (puede levantarse sin ayuda)

3 = incapaz de levantarse sin ayuda

Inestabilidad postural

Colocarse detrás del paciente y tirar del paciente (de los hombros) hacia atrás mientras permanece en pie, con los ojos abiertos y los pies discretamente separados. No se advierte al paciente.

0 = normal; puede dar hasta dos pasos para recuperarse

1 = da 3 o más pasos; se recupera sin ayuda

2 = caería si no se le sujetara

3 = tendencia espontánea a caer o incapaz de permanecer en pie sin ayuda

Marcha

Valorar el patrón de marcha; utilizar ayudas para la marcha u ofrecer ayuda, si es necesario.

0 = normal

1 = enlentecimiento discreto y/o reducción de la altura o longitud del paso. No arrastra los pies

2 = enlentecimiento intenso o arrastra los pies o tiene festinación

3 = incapaz de caminar

SCOPA-MOTOR (III)

EVALUACIÓN MOTORA

Lenguaje

0= normal

1= pérdida discreta de expresión, dicción o volumen

2= lenguaje farfullado; no siempre inteligible

3= ininteligible siempre o la mayor parte del tiempo

Información por entrevista

Congelaciones en "on"

La "congelación " se caracteriza por vacilación o dificultad al tratar de iniciar la marcha o por quedarse como "pegado al suelo " durante la marcha.

0= ausentes

1 = dubitación al inicio, solamente; presente de forma ocasional

2= dubitación al inicio frecuente; puede haber congelaciones al caminar

3= congelaciones intensas al caminar

Deglución

0= normal

1 = cierto grado de dificultad o lentitud; no se atraganta. Dieta normal

2= a veces se atraganta; puede requerir alimentos blandos

3= se atraganta con frecuencia; puede requerir alimentos blandos o algún método alternativo de alimentación

SCOPA-MOTOR (IV)

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Lenguaje

0= normal

1= alguna dificultad; a veces hay que pedirle que repita la frase

2= bastante dificultad; frecuentemente hay que pedirle que repita la frase

3= ininteligible la mayor parte del tiempo

Alimentación (cortar alimentos, llenar un vaso, etc.)

0= normal

1= alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda

2= bastante dificultad; necesita cierta ayuda

3= necesita ayuda completa o casi completa

Vestido

0= normal

1= alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda

2= bastante dificultad; necesita cierta ayuda (p. ej., para abotonarse, introducir los brazos en las mangas)

3= necesita ayuda completa o casi completa

Higiene (lavarse, peinarse, afeitarse, limpiarse los dientes, utilizar el retrete)

0= normal

1= alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda

2= bastante dificultad; necesita cierta ayuda

3= necesita ayuda completa o casi completa

Cambios de posición (vueltas en cama, levantarse de la cama, levantarse de una silla, girarse estando de pie)

0= normal

1= alguna dificultad o lentitud; no necesita ayuda para ningún cambio de posición

2= bastante dificultad; puede necesitar ayuda para uno o más cambios de posición

3= necesita ayuda completa o casi completa para uno o más cambios de posición

SCOPA-MOTOR (V)

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Caminar

0= normal

1 = alguna dificultad o lentitud; no necesita instrumentos, aparatos ni ayuda personal

2 = bastante dificultad; puede necesitar ayuda instrumental o personal

3 = incapaz de caminar o camina solamente con ayuda y gran esfuerzo

Escritura manual

0= normal

1 = alguna dificultad (ej., lenta, letras pequeñas); todas las palabras son legibles

2 = bastante dificultad; no todas las palabras son legibles; puede necesitar escribir con mayúsculas

3 = la mayor parte de las palabras son ilegibles

SCOPA-MOTOR (VI)

COMPLICACIONES MOTORAS

Discinesias (presencia)

0= ausentes

1= presentes en algún momento

2= presentes durante bastante tiempo

3= presentes la mayor parte o todo el tiempo

Discinesias (intensidad)

0= ausentes

1= de pequeña amplitud

2= de moderada amplitud

3= de gran amplitud

Fluctuaciones motoras (presencia de períodos "off")

0= ausentes

1= presentes en algún momento

2= presentes durante bastante tiempo

3= presentes la mayor parte o todo el tiempo

Fluctuaciones motoras (intensidad de los períodos "off)

0= ausentes

1= fluctuaciones "fin de dosis" discretas

2= fluctuaciones "fin de dosis" moderadas; puede haber ocasionalmente fluctuaciones imprevisibles

3= fluctuaciones "fin de dosis" intensas; hay frecuentes fluctuaciones imprevisibles

CLASIFICACION DE HOEHN Y YAHR MODIFICADA

SEÑALE CON UN CIRCULO LA RESPUESTA ELEGIDA

0. No hay signos de enfermedad
1. Enfermedad exclusivamente unilateral, sin afectación funcional o con mínima afectación.
2. Afectación bilateral o axial (línea media), sin alteración del equilibrio
3. Inicio de alteración de los reflejos de enderezamiento (al dar la vuelta o en el test del empujón). Restricción discreta de las actividades laborales, pero puede hacer algunos trabajos. Vida independiente. Discapacidad leve a moderada
4. Enfermedad completamente desarrollada, gravemente discapacitante. Aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda
5. Confinamiento en silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

BASE TEÓRICA

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson.....	23
Tabla 2. Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSSB) / Parkinson's Disease Society Brain Bank.....	27
Tabla 3. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson (Gelb et al., 1999.....	28
Tabla 4. Agrupación de los hallazgos clínicos de la enfermedad de Parkinson en función de su utilidad diagnóstica.....	28
Tabla 5. Depresión y apatía en pacientes de EP sin demencia.....	47
Tabla 6. Síntomas de la EP (Bayés, 2003).....	52
Tabla 7. Fármacos dopaminérgicos disponibles en la actualidad.....	54
Tabla 8. Opciones de tratamiento en la EP inicial (adaptación de la Guía NICE).....	56
Tabla 9. Fluctuaciones motoras en la EP.....	59
Tabla 10. Ventajas e inconvenientes de los agonistas dopaminérgicos y la levodopa...76	
Tabla 11. Características clínicas del deterioro cognitivo en la EP.....	79
Tabla 12. Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson.....	84
Tabla 13. Pruebas de función autonómica.....	93
Tabla 14. Indicaciones para la realización de pruebas de función autonómica.....	94
Tabla 15. Manifestaciones clínicas más frecuentes de las disfunciones autonómicas...95	
Tabla 16. Medicamentos que pueden afectar las pruebas de función autonómica.....	96
Tabla 17. Trastornos no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson....	113

BASE EMPÍRICA

Tabla 1. Diagrama.....	139
Tabla 2: Resumen de las evaluaciones.....	144
Tabla 3. Distribución de los Pacientes.....	147
Tabla 4. Características sociodemográficas de los pacientes.....	159
Tabla 5. Distribución por edad y sexo de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.....	160
Tabla 6. Tratamiento de inicio de la enfermedad de Parkinson.....	162
Tabla 7. Síntomas no motores en pacientes con EP.....	164

Tabla 8. Síntomas no motores en pacientes con EP según sexo (ansiedad y depresión).....	165
Tabla 9. Síntomas no motores según edad de comienzo de la enfermedad.....	166
Tabla 10. Estadística descriptiva de las escalas utilizadas.....	167
Tabla 11. Tipos de dolor y frecuencia.....	167
Tabla 12. Correlaciones entre HADS y percepción del dolor.....	188
Tabla 13. Correlación entre síntomas no motores de la EP y el dolor.....	190
Tabla 14. Correlación de Pearson de la Escala Hoehn y Yahr y el dolor intensidad, frecuencia de aparición y frecuencia de intensidad.....	191
Tabla 15. Estadísticos de la EQ-5D.....	193
Tabla 16. Distribución por apartados de la escala EQ-5D en el Grupo total.....	194
Tabla 17. Correlación entre SCOPA-AUT y otras medidas.....	201

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

BASE TEÓRICA

Figura 1. Fluctuaciones motoras.....	58
Figura 2. Test de la mesa basculante.....	97

BASE EMPÍRICA

Figura 1. Registro Control 10 minutos.....	177
Figura 2. Registro durante la contracción isométrica 3-2-3 minutos.....	177
Figura 3. Registro durante Cold Ice 3-2-3 minutos.....	178
Figura 4. Registro control.....	178
Figura 5. Hand grip/Contracción isométrica.....	179
Figura 6. Cold ICE.....	179
Figura 7. Registro de presión arterial de FG.....	180
Figura 8. Handgrip de FG.....	180
Figura 9. Handgrip de AR.....	181
Figura 10. Cold Ice de AR.....	181
Figura 11. Cold Ice de MLOH.....	182
Figura 12. Descanso control de AR.....	182
Figura 13. Descanso control de MLOH.....	183
Figura 14. Kubios de AR.....	184
Figura 15. Kubios de FG.....	185
Figura 16. Kubios de MLOH.....	186
Figura 17. Detalle de la mano de una paciente durante la evaluación. Medición de la presión arterial y frecuencia cardiaca.....	187

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

BASE EMPÍRICA

Gráfico 1. Tratamiento de inicio de la enfermedad de Parkinson.....	163
Gráfico 2. Estado en on-off durante la primera evaluación.....	163
Gráfico 3. Descripción de los tipos de dolor en la EP.....	168
Gráfico 4. Cantidad de tipos de dolor.....	169
Gráfico 5. Frecuencia del dolor según sexo.....	169
Gráfico 6. Frecuencia de tipos de dolor según sexo.....	170
Gráfico 7. Dolor (frecuencia de dolor intenso).....	171
Gráfico 8. Dolor (frecuencia de aparición).....	171
Gráfico 9. Dolor (intensidad en ese momento).....	171
Gráfico 10. Tratamiento dopaminérgico y dolor.....	172
Gráfico 11. Tratamiento analgésico y dolor.....	173
Gráfico 12. Tipo de medicación y percepción de dolor.....	174
Gráfico 13. Tipo de medicación y fase de la EP.....	175
Gráfico 14. Relación del dolor con la EP.....	175
Gráfico 15. Resultados de HADS Ansiedad-Depresión.....	188
Gráfico 16. Diagrama de dispersión entre la Hoehn-Yahr y la HADS-Depresión.....	189
Gráfico 17. Manifestación de dolor en la parte más rígida.....	192
Gráfico 18. Estado global del paciente de EP según la EQ-5D.....	194
Gráfico 19. Estado de salud imaginable (EQ-VAS).....	195
Gráfico 20. EQ-5D Estado de salud durante los últimos 12 meses.....	196
Gráfico 21. Número de partes que le duelen al paciente de EP.....	197
Gráfico 22. Partes del cuerpo que le duelen a los pacientes de EP.....	197
Gráfico 23. Distribución de la anatomía del dolor según los estadios de la EP.....	198
Gráfico 24. Aparición del dolor en la EP durante el día.....	199
Gráfico 25. Momento del día en que el paciente de EP tiene dolor.....	199

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

BPC:	Buena Práctica Clínica
CIMES:	Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias
CRD:	Cuaderno de Recogida de Datos
DE:	Desviación Estándar
PFA:	Pruebas de Función Autonómica
CVRS:	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
ELEP:	Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson
EP:	Enfermedad de Parkinson
HADS:	Hospital and Anxiety Depresión Scale
MPTP:	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
MPPRS:	Parkinson's Psychosis Rating Scale (modificada)
SCOPA:	Scales for Outcomes in Parkinson's Disease
SNA:	Sistema Nervioso Autónomo
SNM:	Síntoma No Motor
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences