



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



PREVALENCIA DE SÍNTOMAS NO- MOTORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN URUGUAY, AÑO 2017

Ciclo de Metodología Científica II-2017

Grupo 23

Benedetti, M. ; Cor, A. ; Martínez, E. ; Moreira, B.

Romero, A. ; Romero, G.

Orientadores: Amorín, I; Hackenbruch, H.

Sección de Parkinson y movimientos anormales del Instituto de
Neurología del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

Resumen.....	3
Introducción.....	4
Objetivo general.....	6
Metodología.....	6
Resultados.....	9
Discusión.....	14
Conclusión.....	15
Agradecimientos.....	15
Referencias bibliográficas.....	16
Anexos.....	19

RESUMEN.

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente se caracteriza por falta de coordinación, rigidez muscular y temblores desde el punto de vista motor, sumados a numerosos síntomas no motores. En el presente trabajo se estudió la prevalencia de síntomas que no solo son no motores, sino que se ha visto que aparecen años antes de las manifestaciones motoras; estos son: depresión, disminución del olfato, estreñimiento, alteraciones del sueño. Para evaluar y realizar una aproximación diagnóstica de estos síntomas se aplicó un cuestionario de 49 preguntas y un test del olfato a una muestra de 85 participantes con diagnóstico de Parkinson.

Del análisis de los datos obtenidos se concluye que los síntomas no motores son de alta prevalencia en la Enfermedad de Parkinson, siendo los más prevalentes el déficit del olfato (87.1%) y la depresión (65,9%).

Consideramos que este estudio puede ser el punto de partida para la realización de futuras investigaciones en nuestro medio, que permitan generar herramientas aplicables a la población general, como métodos de screening para detectar precozmente la EP.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson, síntomas no motores, trastornos del olfato, depresión, trastornos sueño rem, constipación.

INTRODUCCIÓN.

Hace exactamente 200 años que el médico británico James Parkinson, en su *“Ensayo sobre la Parálisis Agitante”* describió los rasgos esenciales de la enfermedad que lleva su nombre: *“movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia adelante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados”*⁽¹⁾. Jean Martin Charcot, le adjudicó el epónimo de “Enfermedad de Parkinson”, varias décadas después. Pero no es sino hasta la década del ochenta del siglo 20 que comenzó a considerarse la existencia de síntomas no motores en la enfermedad de tanto o mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes parkinsonianos que los síntomas motores, y que el propio James Parkinson había ignorado.

La Enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente luego del Alzheimer, con una prevalencia mundial que va de 1 a 5/1.000 habitantes y de 1,36/1.000 en Uruguay, y una edad promedio de diagnóstico de 72 años ^(2,3). Es la manifestación clínica de la pérdida paulatina de neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso central con la consecuente alteración de todos los procesos que ellas median. Recientemente se reconocen además otros neurotransmisores implicados en la enfermedad ⁽⁴⁾. Aunque no se conoce con precisión la causa de la EP, se sabe que la interacción de factores genéticos con el ambiente juega un importante rol en su desarrollo ⁽⁵⁾. En el 90% de los pacientes aparece como una manifestación esporádica, y en los casos restantes es hereditaria ⁽⁶⁾.

La Enfermedad de Parkinson está caracterizada por su evolución progresiva hacia diversos grados de dependencia, lo cual afecta al paciente de manera significativa en su calidad de vida, la relación con su entorno, el sistema de salud y la sociedad en su conjunto. Se presenta con los denominados signos cardinales motores (bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural^(3,7)) que se hacen evidentes con una caída de dopamina de al menos un 60-80% del total ⁽²⁾. Dichos signos se acompañan en mayor o en menor medida de diversos síntomas no motores, en las esferas neuropsiquiátrica, gastroenterológica y autonómica, que de acuerdo a los pacientes, son los síntomas que más los aquejan ⁽⁸⁾: déficit en el olfato, sialorrea, disfagia, náuseas, vómitos, estreñimiento, incontinencia fecal, tenesmo rectal, pujo vesical, nicturia, dolores de causa indeterminada, depresión, ansiedad, apatía o aumento del deseo sexual, hipotensión ortostática, caídas, somnolencia diurna, insomnio, alteraciones conductuales del sueño REM, piernas inquietas, edema de miembros inferiores, diaforesis, diplopía ⁽⁹⁾. Estos síntomas a pesar de su relevancia son ignorados o subestimados por los clínicos, que conciben a la enfermedad como estrictamente motora. Un estudio demostró que estos síntomas no son

detectados por neurólogos en el 50% de los casos, y que las alteraciones del sueño no son identificadas por el 40% de los pacientes con EP ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson continúa siendo hoy en día básicamente clínico, sustentado en la historia clínica del paciente y un minucioso examen físico neurológico que ponen en evidencia las repercusiones motoras. La buena respuesta al tratamiento es útil para complementar el diagnóstico.

Esto concluye que, el diagnóstico de EP realizado hasta ahora ha sido tardío, y pone en evidencia la necesidad de detectar la enfermedad más precozmente, adecuando el manejo inicial farmacológico y la educación del paciente, mejorando calidad de vida del paciente y su entorno. Por lo que desde hace años se comenzó a investigar la existencia de una etapa pre motora de la enfermedad, caracterizada por los síntomas antes mencionados.

En el presente estudio, luego de realizada una revisión sistemática exhaustiva de la literatura se determinó que los síntomas no motores que presentan mayor asociación y prevalencia con la enfermedad son: depresión, alteraciones conductuales del sueño REM, hiposmia y estreñimiento. El hecho de que estos síntomas se presenten inclusive hasta 10 años antes de las manifestaciones motoras, los vuelven un objetivo al que deben apuntar las investigaciones. El objetivo del estudio es analizar la prevalencia de los síntomas no motores (también llamados por lo antedicho “premotores”) en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Como antecedente existen dos estudios previos con características similares al presente. Uno de ellos, un estudio transversal de casos y controles realizado en Croacia en 2016, que comparó la frecuencia y gravedad de síntomas no motores de EP en pacientes con reciente diagnóstico sin tratar, con un grupo de control, y concluyó que ambas eran superiores en el grupo de casos. Las molestias más frecuentes fueron alteraciones del estado de ánimo, problemas de atención y/o memoria y cambios en el tránsito digestivo. Éstas también fueron más prevalentes en los casos ⁽¹¹⁾. Un segundo estudio, prospectivo de cohorte única, realizado entre los años 2013 y 2014 en el Hospital General de Singapur, evaluó la repercusión de los síntomas no motores en la calidad de vida de los pacientes con EP. Para esto se seleccionó una muestra de 227 sujetos, se utilizó la escala de síntomas no motores (NMSs) y se creó un cuestionario para evaluar su influencia en la calidad de vida. Se concluyó que las variables más influyentes en la calidad de vida son los trastornos del sueño, los trastornos en el estado de ánimo y la atención ⁽¹²⁾. Los estudios antes mencionados proporcionan gran información sobre las alteraciones no motoras en la EP y cómo repercuten en la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de los síntomas no motores en la población con Enfermedad de Parkinson de Uruguay

METODOLOGÍA:

Se realizó un estudio descriptivo observacional de cohorte única de pacientes con EP, donde se estudió la prevalencia de los síntomas no motores.

Población objetivo: Se entrevistaron pacientes nucleados en la Policlínica de Parkinson del servicio de Neurología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, pacientes que acuden a PRENPAR (Programa de Educación y Rehabilitación en Enfermedad de Parkinson para pacientes, familiares y cuidadores) y pacientes que integran la AUP (Asociación Uruguaya de Parkinson). Dichos pacientes están diagnosticados por especialistas en Enfermedad de Parkinson quienes aplican los criterios UKBB⁽³⁰⁾ (United Kingdom Brain Bank) para establecer dicho diagnóstico clínico. Se incluyeron un total de 128 pacientes con EP. Criterio de inclusión: pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson que acuden a los servicios nombrados anteriormente. **Criterios de exclusión:** deterioro cognitivo severo (MOCA⁽¹³⁾ < 26; ver anexo 1), estadio de la enfermedad > III según clasificación de HOHEN y YHAR⁽¹⁴⁾ (ver anexo 2). Se tomó como base de datos la lista de pacientes que acuden a la policlínica de neurología del Hospital de Clínicas y se los invitó a participar en el estudio. El paciente fue informado del estudio, se evacuaron dudas y se le entregó el consentimiento informado (anexo 3).

Materiales: Recursos humanos: Equipo de investigación. Recursos materiales: para la valoración de la variable hiposmia se aplicó el test “Sniffin Sticks Screening” (SSS)⁽¹⁵⁾. Si bien para la Enfermedad de Parkinson el test validado para medir hiposmia es el UPSIT (Smell identification Test de la Universidad de Pensilvania), preferimos la utilización del SSS -que posee fundamentos similares⁽¹⁶⁾- por su mayor practicidad como herramienta de screening y más fácil y breve aplicación. El mismo consiste en un kit de 12 lápices aromáticos con esencias de olores disueltos en polipropileno glicol; inocuos para el sujeto; (naranja, cuero, canela, menta, plátano, limón, anís, café, clavo de olor, ananá, rosa, pescado) que fueron presentados de forma secuencial al sujeto durante tres segundos a dos centímetros de distancia de las fosas nasales y se le solicitó que identifique el aroma eligiendo entre cuatro alternativas posibles. Debe haber un intervalo de al menos 30 segundos entre cada aroma. Por cada aroma identificado correctamente se le adjudicó 1 punto, y el resultado de su suma permitió definir la presencia o no de hiposmia. Para las variables depresión, trastorno conductual del sueño REM y

estreñimiento se aplicó un cuestionario descriptivo, personal, estructurado de respuesta cerrada (ver anexo 4).

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

1) Trastornos del sueño REM:

Es una alteración del sueño que se caracteriza por la presencia de actividad motora vigorosa asociada a sueños de contenido desagradable durante la etapa REM⁽¹⁷⁾ Clínicamente se sospecha cuando el paciente o su acompañante refieren movimientos bruscos durante el sueño, con o sin somniloquia, y que se asocia a ensueños de entidad desagradable.

2) Insomnio:

Consiste en la dificultad para dormir y/o mantener el sueño el tiempo que uno desearía. Puede clasificarse según el momento de aparición en la noche: De conciliación: al paciente le cuesta dormirse, aunque luego el sueño se mantiene sin problemas. De mantenimiento: el paciente puede dormirse relativamente bien, pero se despierta repetidamente durante la noche con gran dificultad para volver a conciliar el sueño. Despertar precoz: el paciente puede dormirse sin problema, mantiene bien el sueño, pero se despierta de madrugada, descansado y sin capacidad para volver a dormir⁽¹⁷⁾.

3) Hipersomnolencia Diurna:

Existen dos tipos: Continua: es la sensación de sueño constante, con empeoramientos puntuales a lo largo del día y perceptible para el sujeto, lo que permite tomar medidas contra ella y evitar dormirse. Ataques de sueño: episodios de somnolencia irresistible, sin aviso o con un pródromo que es corto o intenso que impide al paciente tomar las medidas protectoras adecuadas, de inicio rápido e impredecible, el paciente se despierta sin saber cómo se ha dormido. Se evaluó mediante la escala somnolencia de Epworth⁽¹⁸⁾ (ver anexo 5)

4) Síndrome de piernas inquietas:

Es la sensación molesta o desagradable que aparece en reposo o inactividad, sentado o estirado, en el inicio de la noche. Suele localizarse en la parte anterior o posterior de las piernas y puede ascender hasta rodillas y muslos. Esta sensación desaparece al mover o mantener en actividad los miembros, al frotarlos enérgicamente, o con cambios de temperatura. El hecho de que los pacientes sufran de estas molestias por la noche los obliga a levantarse para aliviar los síntomas y al volver a acostarse reaparecen e impiden conciliar el sueño. Se evaluó mediante Criterios Allen et al 2003⁽¹⁵⁾ (Ver anexo 6).

5) Hiposmia:

Trastorno del sentido del olfato que resulta en la reducción parcial de la capacidad de percibir olores⁽³⁰⁾. Se medirá con SSS; donde el propio test posee las gráficas según resultado para la edad y el sexo; determinando si es normosmia, entre 10-12 puntos; hiposmia, entre 6-9 puntos y anosmia, identificación menor o igual a 5 puntos.

6) Depresión:

Estado de ánimo en menos durante la mayor parte del tiempo al menos dos semanas, acompañado de baja autoestima, profunda tristeza, bradipsiquia y pérdida de interés por las actividades que solían causar placer⁽¹⁹⁻²¹⁾. Inicialmente se pesquisó el diagnóstico previo de depresión, tratamiento y evolución. Luego, mediante los criterios descritos en el CIE-10⁽²²⁾, se determinó la probabilidad de que exista depresión, y su severidad, sumando respuestas positivas: de 3-4 depresión leve; de 5-7 moderada; y de 8-9 severa⁽²³⁾.

7) Estreñimiento:

Dificultad o escasa frecuencia en relación con las deposiciones, a menudo acompañada por esfuerzo excesivo durante la defecación o sensación de evacuación incompleta^(24,25). Tiene una interpretación muy subjetiva por parte de los pacientes, por lo que se utilizó para definirlo Criterios de ROMA IV⁽²⁶⁾ (ver anexo 7).

Procesamiento estadístico:

Se describen las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, rango y desvío estándar). Las variables cualitativas se expresan en porcentajes. Esta descripción se realiza para el total de la población, así como para cada uno de los subgrupos de variables analizadas. Se compararon con los test estadísticos apropiados. Para las variables cualitativas se utiliza el Chi2 o el test exacto de Fisher y para las variables cuantitativas (edad) se utiliza test de comparación de medias. El nivel de significación será en todos los casos: $\alpha=0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio fue llevado a cabo teniendo en cuenta la declaración de Helsinki CIOMS. El protocolo de investigación fue evaluado por el comité de ética de Facultad de Medicina y recibió aprobación el día 25 de julio de 2017. Se aseguró la confidencialidad de los datos y se preservó el anonimato de los pacientes durante todo el proceso de investigación y de los resultados por parte del equipo investigador.

RESULTADOS:

Se analizó una muestra de 85 participantes y se obtuvieron los siguientes resultados. La media-de edad de los participantes fue de 69 años $\pm$ 9.0 (gráfico 1), dentro de ellos el 51.8% es de sexo femenino y 48.2% sexo masculino (tabla 1); la comparación de edad según sexo no arrojó una diferencia estadísticamente significativa con Chi2, $p=0.94$.

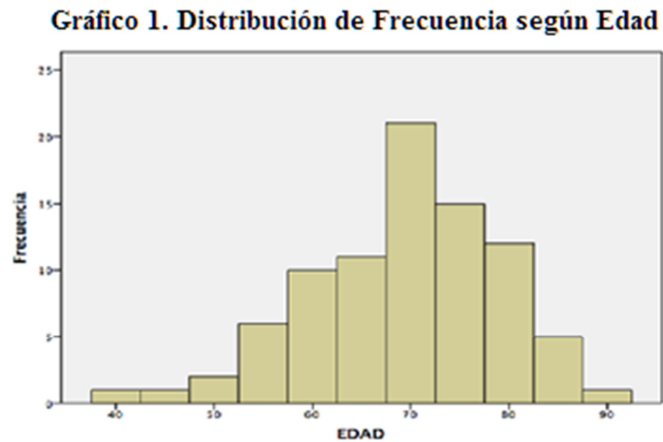


Tabla 1: Distribución de la edad según el sexo

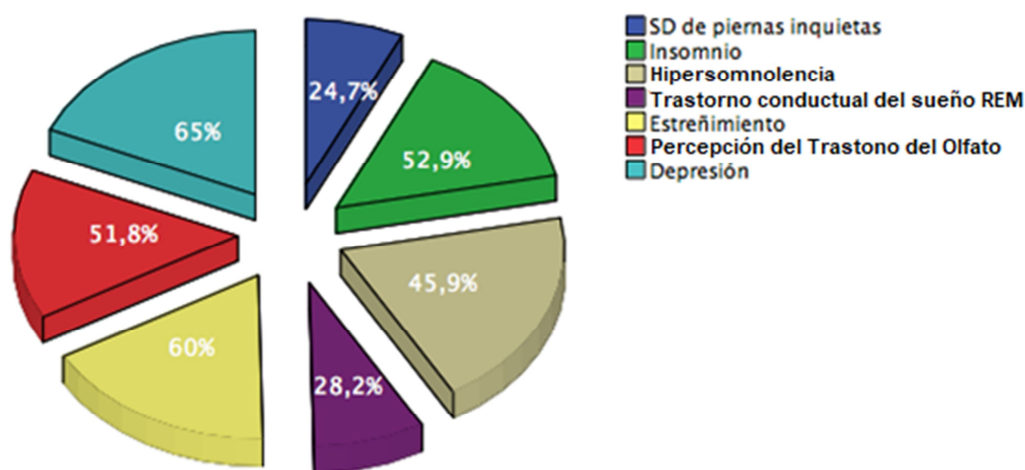
	Sexo	Media	DE
EDAD	femenino	71,4	$\pm 8,1$
	Masculino	67,4	$\pm 10,3$

Según el cuestionario aplicado a los participantes, se observó que el síntoma no motor más frecuente es la depresión en un 64.9%, seguido por el estreñimiento con un 60%, insomnio 52.9%, la percepción de déficit del olfato con un 51.8%, hipersomnolencia con 45.9%, menos frecuente el trastorno del sueño REM 28.2% y síndrome de piernas inquietas con un 24.7% (tabla 2) (gráfico 2). No se observan diferencias significativas en la prevalencia de síntomas no motores según el sexo en la población encuestada.

Tabla 2. Distribución porcentual de los síntomas no motores.

	Frecuencia	Porcentaje
SD de piernas inquietas	21	24,7 %
Insomnio	45	52,9 %
Hipersomnolencia	39	45,9 %
Trastorno del sueño	24	28,2 %
Estreñimiento	51	60 %
Percepción del Déficit del olfato	44	51,8 %
Depresión	56	64,9 %

Grafico 2. Distribución porcentual de los síntomas no motores.



Del 65% de los participantes en los que se observó depresión, el 62.5% tenían un diagnóstico previo y al 37.5% restante se le realizó una aproximación diagnóstica con el cuestionario aplicado. Del total de participantes 51.1% presenta depresión leve, 40.8% depresión moderada y 8.1% depresión severa. De los que presentan depresión leve 28.6% no recibió tratamiento específico para la depresión, 14.3% recibió tratamiento y percibió mejoría significativa, 8.2% recibió tratamiento y no percibió tal mejoría; dentro de los que presentan

depresión moderada 16.3% no recibió tratamiento, 20.4% recibió y percibió mejoría, y 4.1% recibió tratamiento y no percibió mejoría; por último quienes presentan depresión leve 2.0% no recibió tratamiento, 4.1% si lo hizo y percibió mejoría y un 2% recibió y no percibió mejoría (gráfico 3). Cabe destacar que dentro del grupo de participantes que no recibieron tratamiento específico para la depresión, están comprendidos los que ya tenían diagnóstico previo pero que no recibieron tratamiento y los cuales se les realizó aproximación diagnóstica mediante el cuestionario. En cuanto a la distribución de la edad por grado de depresión, no hubo diferencias significativas entre grupos(gráfico 4).

Gráfico 3. Distribución de Grado de Depresión y Percepción de Respuesta al Tratamiento.

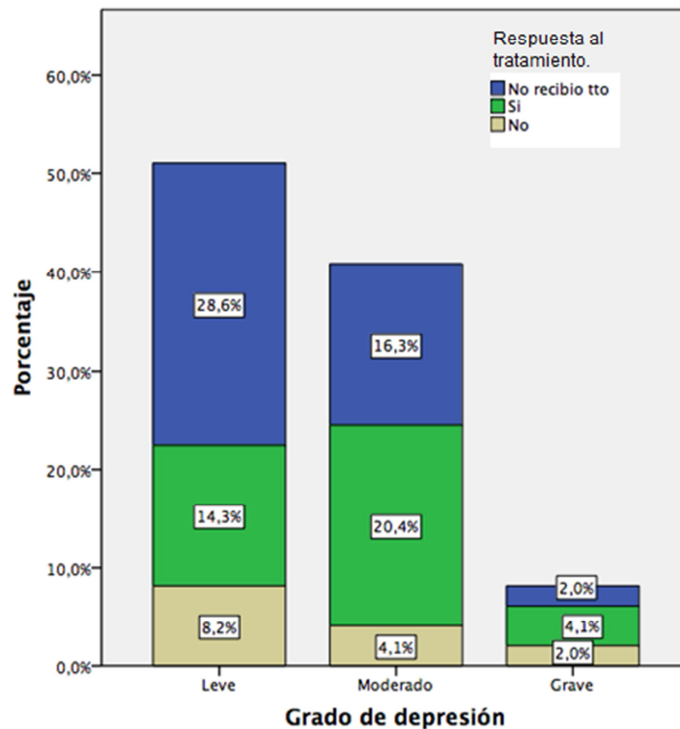
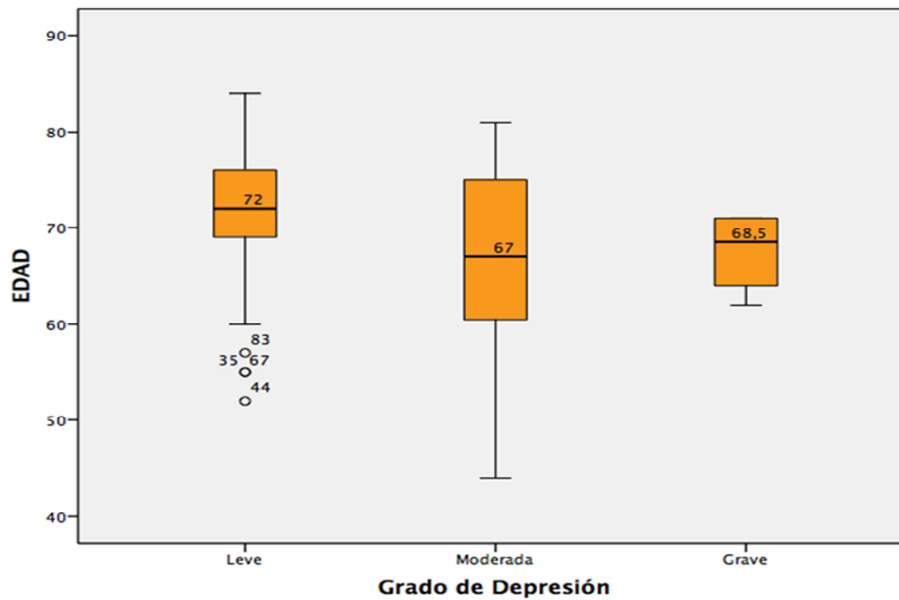


Grafico 4. Distribución de la edad según grado de depresión.



Del 45.9% de los participantes en los que se observó hipersomnolencia diurna, se los clasificó según la Escala de Epworth (anexo 5) en leve, moderada y severa con un 27.1%, 14.1%, 4.7% respectivamente (tabla 3).

Tabla 3: Hipersomnolencia Diurna.

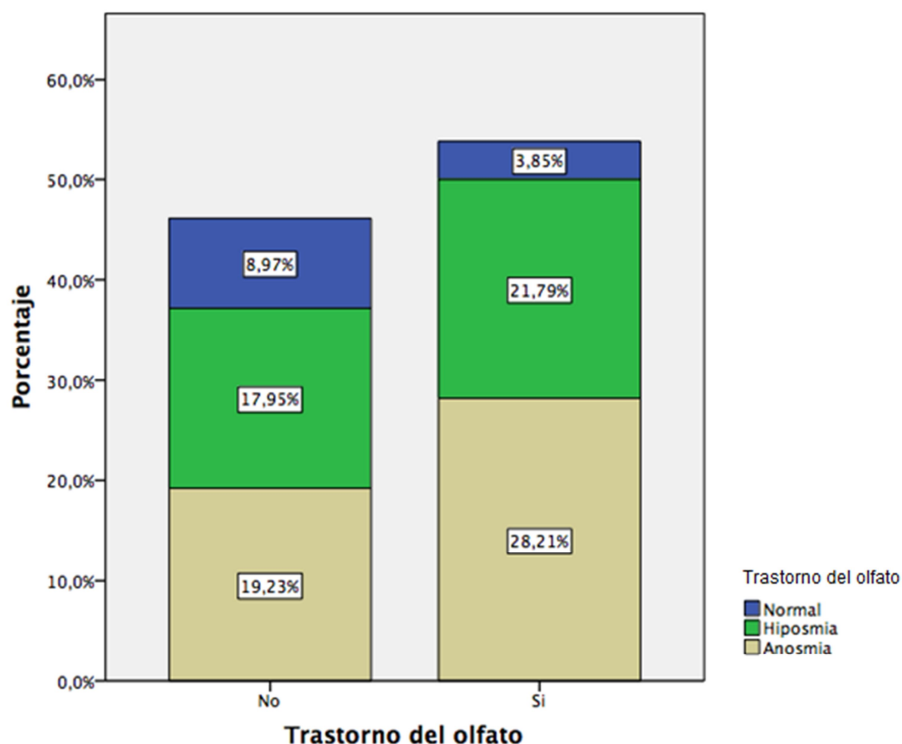
Hipersomnolencia	
Somnolencia diurna leve	27,1 %
Somnolencia diurna moderada	14,1 %
Somnolencia diurna grave	4,7 %

En relación al trastorno del olfato se obtuvo mediante el cuestionario que 51.8% percibían un déficit del mismo. Pero cuando se aplicó el test del olfato (SSS) a 78 participantes, el porcentaje de trastornos del olfato asciende a 87,1 %, distribuidos 47.4% anosmia, 39.7% hiposmia, y el 12.8% restante normosmia, (tabla 4).

Tabla 4: Test de Olfato.

Grados de Hiposmia	N	%
Normal	10	12,8
Hiposmia	31	39,7
Anosmia	37	47,4
total	78	100

Se realizó una comparación entre la autopercepción del déficit del olfato y el test aplicado. Del total de participantes que refirieron “NO” tener un déficit en el olfato y se les aplicó el test, 37.18% tenían un trastorno del olfato que no habían percibido hasta el momento. Mientras que solo un 3.85% que respondieron que “Sí” tenían un déficit del olfato y se les aplicó el test, obtenían un resultado normal. (Gráfico 5)

Gráfico 5. Distribución de la percepción del déficit de olfato comparado con resultados del SSS.

En cuanto al análisis del reconocimiento de los diferentes aromas en participantes con trastornos del olfato fueron mayormente percibidos el aroma naranja (65.4%) y el café (53.8%). En cuanto a la edad para el déficit del olfato no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN:

El presente estudio evidenció la presencia de síntomas no motores en un elevado porcentaje de nuestros enfermos parkinsonianos. Los mismos van de 87 % en el caso de hiposmia a un 23 % en el caso de Síndrome de Piernas inquietas. A partir del análisis de datos y comparado con la literatura existente sobre el tema, se observó que los síntomas no motores más prevalentes son déficit del olfato^(15,27) y depresión^(28,29).

En cuanto a la depresión se pudo ver que la gran mayoría de los participantes ya contaban con un diagnóstico previo, lo que aleja el sesgo que podría generarse si solo se contará con una aproximación diagnóstica realizada mediante el cuestionario. En este punto se puede resaltar, que el resultado se aproxima a la información existente en la literature, en la que el déficit de dopamina genera depresión años antes del diagnóstico de EP⁽²⁹⁾. Si bien se describe que los pacientes que cuentan con diagnóstico y tratamiento previo específico para la depresión no mejoran con el mismo, y si con el tratamiento para EP⁽³¹⁾; este último punto no se visualiza en el presente estudio, y esto se podría adjudicar a que se apeló a la memoria de los participantes y a su percepción de mejoría.

En el análisis del déficit de olfato se observó que el porcentaje de autopercepción de la disminución es menor que el porcentaje de hiposmia y anosmia obtenido mediante el test. Esto puede deberse a que los participantes no autoperciben esta disminución. En la literatura analizada se observó que en los casos en que se detectaba un déficit en el olfato, persistía el reconocimiento de aromas como, naranja y clavo de olor⁽¹⁵⁾; al compararlo con el presente trabajo se deduce que persiste el reconocimiento de, naranja, café y pescado. Es importante resaltar que se aplicó el test a 92% de los participantes.

Otro síntoma no motor que se detectó en un gran porcentaje fue el estreñimiento (60 %), en el cual se destaca que la mayoría no tenía una causa clara que lo genere, aunque lo padecen años antes del diagnóstico. Otro tanto puede decirse de los trastornos del sueño en su globalidad, que agregan a la carga de la enfermedad motora importantes disturbios en la calidad de vida. La alta frecuencia detectada de síntomas no motores amerita un abordaje específico por parte del médico tratante de estos aspectos, que desbordan el análisis exclusivo de la performance motriz del enfermo.

Como se mencionó anteriormente este estudio es la base para seguir avanzando en el conocimiento de estos síntomas que se reconoce que aparecen años antes del diagnóstico de la EP. El estudio de los síntomas no motores en EP está actualmente en proceso de investigación como muchos de los aspectos de esta afección; si bien se la reconoce desde hace muchos años,

aún no se ha podido determinar indicios claros de su presencia hasta que no existe una disminución marcada de los niveles de dopamina.

El presente estudio podría ser el punto de partida para la realización de un estudio longitudinal prospectivo en personas que presenten esta asociación de síntomas; y en base a él validar un cuestionario aplicable en la población general, con el fin de realizar un diagnóstico temprano o “premotor” de EP, y quizás con el avance de la ciencia poder implementar terapias neuroprotectoras que eviten su progresión.

CONCLUSIONES:

Del análisis del presente estudio se concluye que los síntomas no motores están presentes en un alto porcentaje de pacientes parkinsonianos. Estos datos son concordantes con la literatura internacional. De los síntomas analizados, los más frecuentes resultaron el déficit del olfato (87 %) y la depresión (65 %). Del total de participantes con depresión, la mayoría contaba con un diagnóstico previo al diagnóstico de EP. Más de la mitad de los participantes en los que se diagnosticó un déficit del olfato, no auto percibían esta disminución. La constipación (60 %) y los trastornos del sueño REM (28 %) están también presentes en un porcentaje importante de pacientes. Dado el impacto en la calidad de vida que producen este conjunto de síntomas no motores, deben ser tenidos en cuenta a la hora de la evaluación clínica y de ofrecer terapéuticas específicas más allá de los síntomas motores por parte de los médicos tratantes. Al preceder estos síntomas en varios años al desarrollo de la EP motora –como demuestran diversas investigaciones-, su detección temprana podrá en el futuro abordar al paciente mediante estrategias de neuroprotección precoces más efectivas.

AGRADECIMIENTOS:

Sección Parkinson y Movimientos anormales del Instituto de Neurología y Programa de cirugía de Parkinson del hospital de Clínicas (financiación del test “Sniffin stick screening”).

Dra. Ruth Aljanati (PRENPAR).

Asociación Uruguaya de Parkinson.

A todos nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Parkinson J. *historiadelamedicina.org*. 2005;
2. Salamano, R; Scaramelli, A; Oehninger, C; Buzó R. Diagnostico y tratamiento en neurologia. 2nd ed. Braga P, editor. 2016. 544 p.
3. Ketzoian C, Romero S, Dieguez E, Rega I CR, G. C. Les syndromes démentiels dans une population de l'Uruguay: "Etude de la Villa del Cerro." *J Neurol Sci*. 1997;
4. Chu H-Y, McIver EL, Kovaleski RF, Atherton JF, Bevan MD. Loss of Hyperdirect Pathway Cortico-Subthalamic Inputs Following Degeneration of Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron* [Internet]. Elsevier; 2017 Sep 13 [cited 2017 Oct 9];95(6):1306–1318.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910619>
5. Cuenca. J GM. MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDAD DE PARKINSON. 2016 [cited 2017 Oct 10]; Available from: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/JAVIER CUENCA ALCANIZ.pdf>
6. SAD AB, BREGLIA R, BUONANOTTE CF. Manifestaciones no motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Fac Cienc Med*. 2016;73(2):98–106.
7. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. *Neurology* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2009 Feb 17 [cited 2017 Jun 2];72(7 Suppl):S12-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221308>
8. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex*. 2011;147(1):22–32.
9. Sánchez PE, Soler SM, Aguilar VJ, Rivera PC, Rodríguez PH. Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson ¿relacion con la lateralidad al inicio de la enfermedad? *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 10];31(3):261–6. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n3/v31n3a06.pdf>
10. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* [Internet]. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2006 Jul 1 [cited 2017 Oct 11];21(7):916–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.20844>
11. Bago Rožanković P, Rožanković M, Vučak Novosel L, Stojić M. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease comparing to normal aging. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;155:7–11.
12. Prakash KM, Nadkarni N V., Lye W-K, Yong M-H, Tan E-K. The impact of non-motor

- symptoms on the quality of life of Parkinson's disease patients: a longitudinal study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016;23(5):854–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ene.12950>
13. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2017 Oct 10];53(4):695–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15817019>
 14. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. United States; 1967 May;17(5):427–42.
 15. Miranda C M, Slachevsky Ch A, Pérez J C. Alteraciones del olfato en enfermedad de Parkinson: Validación preliminar de un test diagnóstico en población adulta sana y con síntomas parkinsonianos. *Rev Med Chil*. 2006;134(8):1071–2.
 16. Thesis Comparision of two clinical olfactory screening tests : Sniffin ÆTM Sticks versus bioalfa.
 17. Santamaría Cano J, Iranzo de Riquer A, Tolosa Sarró E. Alteraciones del sueño en la enfermedad de Parkinson [Internet]. *Ars Medica*; 2006 [cited 2017 Jun 4]. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-alteraciones-del-sueno-en-la-enfermedad-de-parkinson/9788497511483/1069791>
 18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. United States; 1991 Dec;14(6):540–5.
 19. Moreno EP, Paul L, Luquin-piudo M. Trastornos neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. 2001;32(7):676–81.
 20. Stella F, Bucken-Gobbi LT, Gobbi S, Sant'Ana-Simões C. Síntomas depresivos y trastorno motor en pacientes con enfermedad de Parkinson. TT - [Depressive symptoms and motor condition in Parkinson's disease patients]. *Rev Neurol* [Internet]. 2007;45(10):594–8. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-18008264>
 21. Kulisevsky Bojarski J, Pascual Sedano B. Transtornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson [Internet]. *Medicina stm*; 2003 [cited 2017 Oct 15]. Available from: <https://www.casadellibro.com/libro-trastornos-cognitivos-y-neuropsiquiatricos-en-la-enfermedad-de-pa-rkinson/9788495670328/876290>
 22. Trastornos del estado de ánimo. Man diagnostico y Estad transtornos Ment [Internet]. 1995;323–99. Available from: <http://148.228.156.172/DSMIV/DSMIV/TANIMO.PDF>
 23. OPS. Protocolo 4: Manejo clinico de trastornos mentales en Atencion Primaria de Salud.

2011; Available from:

http://eva.fmed.edu.uy/pluginfile.php/90704/mod_folder/content/0/Guia_4_Trastornos_Mentales.pdf?forcedownload=1

24. Pfeiffer RF, Maria G, Bentivoglio A, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. Update Software, Oxford; 2003 Feb [cited 2017 Jun 2];2(2):107–16. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12849267>
25. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. United States; 2001 Aug;57(3):456–62.
26. Sebastian Domingo JJ. The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc)*. Spain; 2017 May;148(10):464–8.
27. Jennings, Danna; Siderowf, A ; Stern M. Evaluating phenoconversion to PD in PARS prodromal cohort. 2013;
28. Todorova A, Jenner P, Ray Chaudhuri K. Non-motor Parkinson's: integral to motor Parkinson's, yet often neglected. *Pract Neurol*. England; 2014 Oct;14(5):310–22.
29. Leentjens AF; V den AMJ. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's Disease: a register study. *Mov Disord*. 2003;18(414):18.
30. Federico E. Micheli MRLP. MOVIMIENTOS ANORMALES, Clínica y Terapéutica [Internet]. 2012. Available from:
http://sid.usal.es/docs/F8/ART13611/complicaciones_psiquiaticas_e_parkinson.pdf.
31. Castro-garcía a, Sesar-ignacio a, Ares-pensado B. Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson : clínica y tratamiento. *Rev Neurol* [Internet]. 2004;39(7):646–50. Available from:
http://sid.usal.es/docs/F8/ART13611/complicaciones_psiquiaticas_e_parkinson.pdf

Anexos

Anexo 1.- Evaluación cognitiva Montreal (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :

Education :

Sex :

Date of birth :

DATE :

VISUOSPATIAL / EXECUTIVE		Copy cube		Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)		POINTS	
				☐ Contour ☐ Numbers ☐ Hands		___/5	
NAMING							
						___/3	
MEMORY		Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials. Do a recall after 5 minutes.					
		FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points
	1st trial						
	2nd trial						
ATTENTION		Read list of digits (1 digit/ sec.). Subject has to repeat them in the forward order [] 2 1 8 5 4 Subject has to repeat them in the backward order [] 7 4 2					
Read list of letters. The subject must tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B		___/1					
Serial 7 subtraction starting at 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 or 5 correct subtractions: 3 pts, 2 or 3 correct: 2 pts, 1 correct: 1 pt, 0 correct: 0 pt		___/3					
LANGUAGE		Repeat : I only know that John is the one to help today. [] The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []					
Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F [] ____ (N ≥ 11 words)		___/1					
ABSTRACTION		Similarity between e.g. banana - orange = fruit [] train - bicycle [] watch - ruler					
DELAYED RECALL		Has to recall words WITH NO CUE FACE [] VELVET [] CHURCH [] DAISY [] RED [] Points for UNCUED recall only					
Optional		Category cue [] Multiple choice cue []					
ORIENTATION		[] Date [] Month [] Year [] Day [] Place [] City					
© Z.Nasreddine MD Version 3.0 www.mocatest.org Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30 Add 1 point if ≤ 12 yr edu					

Administered by: _____

Anexo 2.- Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr.

0 - No hay signos de enfermedad

1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral

1.5 - Afectación unilateral y axial

2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio

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

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

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

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

Anexo 3.- Consentimiento informado



ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA PREVALENCIA DE SÍNTOMAS NO MOTORES EN LA POBLACIÓN CON ENFERMEDAD DE PARKINSON EN URUGUAY

Sr/Sra. somos estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, y en el marco de una actividad académica es que solicitamos su consentimiento para ser participante de un estudio de investigación. El mismo se realizará en el sector de referencia de la Sección de Parkinson y Movimientos Anormales de la cátedra de Neurología, piso 2 del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, con dirección Av. Italia S/N entre Gral. Las Heras y Dr. Américo Ricaldoni. En un período de cuatro meses, desde junio hasta octubre del año 2017, con el fin de conocer la prevalencia de los síntomas premotores en la población con Enfermedad de Parkinson en Uruguay, se evaluarán los siguientes ítems: constipación, disminución del olfato, depresión y trastornos en el sueño. Para llevar a cabo este estudio se le realizarán 49 preguntas breves con varias opciones de las que usted deberá seleccionar una, y se le pedirá que huela unos aromas solicitando que los nombre; estos olores son comunes de la vida cotidiana y no generan ningún tipo daño.

Usted podrá retirarse en cualquier momento del proceso, cuando lo considere oportuno, por cualquier motivo, sin que esto le ocasione ningún perjuicio. En todo momento se le brindará toda la información que necesite y tendrá un número de contacto para comunicarse por cualquier consulta.

Por participar en este estudio usted no recibirá ningún tipo de remuneración, pero su contribución es muy importante ya que ésta investigación tendrá un beneficio social al conocer más sobre la enfermedad de Parkinson y así poder lograr avances en su diagnóstico temprano.

Todas las respuestas obtenidas serán utilizadas exclusivamente en esta investigación, y no existirá en ningún lugar dato alguno que lo identifique, preservando en todo momento su identidad.

Luego de finalizado el estudio, si así usted lo desea podrá recibir los resultados de este mediante las siguientes vías mail, correo postal, telefónicamente o personal.

Llevarán adelante la investigación: Br. M^a Eugenia Benedetti, Br. Ana Karen Cor,
Br. Eleana Martínez, Br. Bettiana Moreira, Br. Ana Lucía Romero, Br. Germán Romero.

Referente: Dr. Ignacio Amorín

Tel. de contacto: 094 83 94 94

Luego de recibida la información y de haber evacuado todas las dudas pertinentes, doy mi consentimiento para participar en el estudio antes detallado, entendiendo y aceptando lo que implica.

Firma Participante:

Firma Investigador:

Anexo 4.- Cuestionario de síntomas no motores en enfermedad de Parkinson

Se aplicó el cuestionario, apelando a la memoria de los participantes

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS:

1- Usted siente sensación desagradable o incómoda en piernas durante la tarde o noche?

Sí / No

2- Está sensación desagradable o incómoda aparece o empeora durante periodos de reposo (sentado o acostado)

Sí / No

3- Esta sensación desagradable o incómoda se acompaña de la necesidad de mover las piernas

Sí / No

4- Formas que calma esta sensación:

1- El movimiento 2- Frotamiento energético 3- Baños de agua fría o caliente

5- Usted sabe si en su familia (abuelos-padres-hijos) alguien ha sido diagnosticado con síndrome de piernas Inquietas.

Sí / No

INSOMNIO:

6- La calidad de su sueño es:

1- Muy mala 2- Mala 3- Buena 4- Muy buena

7- ¿Tiene dificultades para conciliar el sueño?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

8- ¿Se despierta durante la noche y luego le cuesta volver a conciliar el sueño?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

9- ¿Se despierta varias veces en la noche?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

10- ¿Se despierta por la madrugada descansado/a y luego no puede volver a conciliar el sueño?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

HIPERSOMNOLENCIA DIURNA:

ESCALA DE EPWORTH: Qué probabilidad hay que usted se quede dormido o se duerma (no solo tener sueño) en las siguientes situaciones que hacen referencia a su manera de vida normal últimamente; intente imaginar cómo le hubieran afectado:

11- Sentado y leyendo

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

12- Viendo televisión

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

13- Sentado, inactivo en un sitio público (por ejemplo teatro o reunión)

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

14- Como pasajero en un coche durante una hora sin ninguna parada

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

15- Echado para descansar durante un poco durante la tarde, cuando las circunstancias lo permiten

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada

de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

16- Sentado y hablando con alguien

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

17- Sentado tranquilamente después de comer (al mediodía) sin alcohol

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me duerma 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

18- En un coche mientras está parado unos minutos en el tráfico

0- Nunca 1- Hay poca posibilidad de que me duerma 2- Hay una posibilidad moderada de que me durmiera 3- Hay una posibilidad alta de que me duerma

TRASTORNOS CONDUCTUALES DEL SUEÑO:

19- ¿Ha tenido sueños o pesadillas vívidas?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

20- ¿Le ha pasado de que su pareja le diga que realiza movimientos bruscos cuando duerme, por ejemplo patadas o manotazos?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

21- ¿Le ha pasado que su pareja le diga que habla por la noche?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

22- ¿Le ha pasado de levantarse por la mañana con hematomas o lesiones (como si se hubiera golpeado) que antes de acostarse no tenía?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

23- ¿Le ha pasado de levantarse en posiciones extrañas o muy diferentes a como se acostó en un principio? Por ejemplo acostarse hacia la cabecera y levantarse a los pies de la cama.

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

24- ¿Le ha pasado de que al levantarse encuentre cosas que tenía sobre la mesa de luz en el piso?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

25- ¿Le ha pasado de ver cosas como animales, personas o edificios que no son reales o que le hayan dicho que no estaban allí?

1- Nunca 2- Pocas veces a la semana 3- Frecuentemente 4- Siempre

ESTREÑIMIENTO:

26- ¿Le han dicho que tiene estreñimiento?

Sí / No

* Si su respuesta es Sí, avance a la siguiente:

27- Le diagnosticaron una causa de estreñimiento?

Sí / No

28- ¿Cuál?

*** Si Contesta No en las anteriores:**

29- ¿Tiene esfuerzo defecatorio en más de $\frac{1}{4}$ de las veces?

Sí / No

30- ¿Ha notado la materia con forma de pequeñas bolitas en más de $\frac{1}{4}$ de las veces?

Sí / No

31- Luego de movilizar, ¿siente que se queda con ganas en más de $\frac{1}{4}$ de las veces?

Sí / No

32- ¿Siente que hay algo obstruyendo la salida de la materia?

Sí /No

33- ¿Tiene la necesidad realizar maniobras manuales para lograr la evacuación?

Sí/ No

34- ¿Tiene dos o menos deposiciones por semana?

Sí / No

*** En caso de contestar si en 2 o más:**

35- ¿Siente que hace tres meses que le pasa lo mismo?

Sí / No

36- Los síntomas, ¿comenzaron hace 6 meses o más?

Sí / No

DISMINUCIÓN DEL OLFATO:

37- ¿Ha notado disminución en la percepción de los olores y del gusto?

Sí / No

DEPRESIÓN:

38-¿Tuvo alguna vez diagnóstico de depresión?

Sí / No

*** Si la respuesta es No, pasar a la pregunta 41**

39- ¿Recibió tratamiento?

Sí / No

40- ¿Mejóro con el tratamiento?

Sí / No

41- ¿Le han dicho que se ve triste o se ha sentido triste la mayor parte del día, casi todos los días?

Sí / No

42- ¿Ha notado que ha perdido el interés o el disfrute de actividades que antes disfrutaba?

No / La mayor parte del día / Todos los días

43- ¿Ha adelgazado o aumentado de peso notoriamente de forma brusca? ¿Ha notado aumento o disminución marcada del apetito? Casi cada día.

Sí / No

44- ¿Ha tenido dificultad para conciliar el sueño? ¿Se despierta durante la noche y le es difícil volver a dormir? ¿Nota un aumento en las horas de sueño? Casi cada día.

Sí / No

45- ¿Le han dicho que se ve inquieto o que las actividades rutinarias le lleven más tiempo para poder terminarlas?

Sí / No

46- ¿Ha percibido fatiga o falta de energía al realizar sus actividades diarias? Casi todos los días.

Sí / No

47- ¿Ha tenido sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos? Casi cada día.

Sí / No

48- ¿Le cuesta tomar decisiones? ¿Le cuesta concentrarse en una actividad como leer? Casi cada día.

Sí / No

49- Ha tenido pensamientos o ideaciones de muerte?

Sí/No

Anexo 5- Escala de Epworth

¿Con qué frecuencia se queda dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían.

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

Situación	Puntuación
Sentado y leyendo	
Viendo la TV	
Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
En auto, como copiloto de un viaje de una hora	
Recostado a media tarde	
Sentado y conversando con alguien	
Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
En su auto, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntaje máximo = 24	
Resultado 0-6 puntos	Normal
7-13 puntos	Somnolencia diurna ligera
14-19 puntos	Somnolencia diurna moderada
20-24 puntos	Somnolencia diurna grave

-

Anexo 6 - Criterios Allen *et al* 2003

Se realiza diagnóstico de Síndrome de piernas inquietas cuando el paciente presenta los siguientes 4 criterios:

- Necesidad de mover las piernas, habitualmente acompañada o causada por sensación desagradable incómoda en las mismas.
- Necesidad de mover las piernas o sensación desagradable en las mismas que comienza o empeora durante periodos de reposos o inactividad, como estar sentado o estirado.
- Necesidad de mover las piernas o sensación desagradable en las mismas que mejoran parcial o totalmente con el movimiento mientras persiste la actividad.
- Necesidad de mover las piernas o sensación desagradable en las mismas que son peores por la tarde o por la noche que durante el día o aparecen sólo por la noche.

Anexo 7. Criterios de Roma IV

1) Presencia de dos o más de los siguientes criterios:

- Esfuerzo excesivo en al menos 25% de las deposiciones
- Heces duras en al menos 25% de las deposiciones (tipo 1-2 de Bristol)
- Sensación de evacuación incompleta en al menos 25% de las deposiciones
- Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal en al menos 25% de las deposiciones
- Menos de tres deposiciones espontáneas completas a la semana

2) La presencia de heces líquidas es rara sin el uso de laxantes

3) No deben existir criterios suficientes para el diagnóstico de Síndrome de intestino irritable