UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
TRABAJO DE GRADO
PROGRAMA NEUROLOGÍA

ANALISIS DE LAS ALTERACIONES EN EL CONTROL DE IMPULSOS EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL QUE SE ENCUENTRAN O NO EN TRATAMIENTO CON PRAMIPEXOL EN EL PRIMER SEMESTRE DE 2012

Código: 2012-014

Investigadores principales:
Jenny Tatiana Rodríguez Gómez: Residente de IV de Neurología
Luis Alejandro Villarraga Peña: Residente de IV año de Neurología

Coinvestigador:
Dr. Oscar Bernal Pacheco: Neurólogo, especialista en movimientos anormales

Asesor temático:
Dr. Gabriel Adolfo Centanaro Meza: Neurólogo, jefe servicio de Neurología

Enero de 2013

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Investigadores principales:

Jenny Tatiana Rodríguez Gómez
E mail: tata_90@hotmail.com
Tel: 3112812880

Luis Alejandro Villarraga Peña
E mail: Alejandrovillarraga@gmail.com
Tel: 3114403261

Coinvestigador:

Dr. Oscar Bernal Pacheco
E mail: oscarbernalp@gmail.com
Tel: 3186516682

Asesores temáticos:

Dr. Gabriel Adolfo Centanaro Meza
E mail: gabrielcentanaro@gmail.com
Tel: 3176575245

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN……..……...…….. 7
ABSTRACT……..…… 8
MARCO TEORICO: …….…….. 9
Definición…….. 9
Historia…….. 9
Epidemiología…….. 10
Genética…… 11
Formas monogénicas de la enfermedad…… 12
Otros genes relacionados con la enfermedad…….. 13
Factores ambientales……..... 14
Toxinas……...……...…….. 14
Cafeína……...……...…….. 15
Tabaquismo……...……...…….. 15
Fisiopatología…….. 15
Manifestaciones clínicas…… 17
Manifestaciones motoras…….. 17
Manifestaciones no motoras…….…… 19
Fatiga…….. 19
Disfunción olfatoria…….…….. 19
Dolor…… 19
Disfunción autonómica…….…… 20
Trastornos del sueño…… 20
Desordenes neuropsiquiátricos…….…… 20
Deterioro cognitivo mínimo y demencia…… 21
Estadíos clínicos de la enfermedad……..…… 21
Fase preclínica o premotora…… 21
Fase temprana…….. 21
Fase moderada…… 22
Fase severa……..…… 23
Escalas de evaluación……... 23
Historia natural…….…… 24
Diagnóstico…….. 26
Diagnóstico diferencial…….…… 27
Tratamiento……...…….…….. 28
Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad……..…… 29
Estrategias modificadoras de la enfermedad……..……. 30
Inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO B)…….…… 31
Refuerzos mitocondriales…….…….. 32
Otras estrategias modificadoras…… 33
Tratamiento de la enfermedad de Parkinson estadíos tempranos……..…….. 33

Inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO B)……..……... 33
Agonistas dopaminérgicos…….……. 34
Levodopa…...……..…… 35
Tratamiento de la enfermedad de Parkinson estadíos avanzados……... 37
Efectos adversos del tratamiento de la enfermedad de Parkinson…….. 39
Nauseas y vomito……..… 40
Disquinesias…… 40
Somnolencia……... 41
Psicosis……... 41
Edema periférico……... 42
Alteraciones en el control de impulsos……..… 42
JUSTIFICACION……...…….. 46
IDENTIFICACION DEL PROBLEMA……...…… 48
OBJETIVOS…… 49
General…… 49
Específicos…… 49
METODOLOGÍA……..…… 50
PLAN DE ANÁLISIS……..…… 52
CRONOGRAMA…… 53
PRESUPUESTO……..…… 54
ASPECTOS ÉTICOS……..…… 55
RESULTADOS……... 56
Análisis descriptivo…….. 56
Análisis estadístico…….. 60
Prueba de Chi cuadrado de Pearson…… 60
Regresión logística…….…… 61
DISCUSION……..... 62
CONCLUSIONES…… 64
RECOMENDACIONES…….. 65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……..……..... 66
TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN Y HOJA DE VIDA DE LOS INVESTIGADORES…… 74
ANEXOS……... 78
Escala de Hoehn & Yahr…… 78
Escala UPDRS…… 79
Formato de recolección de datos…… 88

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Principales Locus y Genes involucrados en la enfermedad de Parkinson……... 14

Tabla 2: Secuencia de eventos en la enfermedad de Parkinson…..…….. 24

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson……... 26

Tabla 4: Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad……... 29

Tabla 5: Dosis terapéuticas IMAO…….…….. 34

Tabla 6: Dosis terapéuticas de agonistas dopaminérgico……..…… 35

Tabla 7: Dosis terapéuticas ICOMT…… 37

Tabla 8: Tabla de variables…….. 51

Tabla 9: Plan de análisis propuesto para la fase 1 del estudio……. 52

Tabla 10: Plan de análisis propuesto para la fase 2 del estudio……. 52

Tabla 11: Cronograma…… 53

Tabla 12: Presupuesto…… 54

Tabla 13: Caracterización de la población…….. 56

Tabla 14: Años de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y presencia o no de compulsiones……. 58

Tabla 15: Frecuencia de pacientes que presentan o no una compulsión y toman o no Pramipexol…….…… 59

Tabla 16: Proporción de pacientes que presentan o no una compulsión Asociado o no al uso de Pramipexol…….…….. 59

Tabla 17: Coeficiente de regresión logística por cada predictor……..... 61

Tabla 18: Significancia estadística por cada tipo de trastorno……..…..……. 61

LISTADO DE GRAFICOS

Gráfico 1: Flujograma manejo de la Enfermedad de Parkinson…… 36

Gráfico 2: Manejo de las complicaciones motoras por Levodopa……..... 39

Gráfico 3: Pacientes con enfermedad de Parkinson según sexo y rango de edad……. 57

Gráfico 4: comparativo de presencia o no de compulsión según años de diagnóstico……... 57

Gráfico 5: Proporción de pacientes que presentan o no una compulsión asociado o no al uso de Pramipexol……..…… 60

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un desorden degenerativo del sistema nervioso central. El tratamiento farmacológico con agonistas dopaminérgicos produce alteración en el control de impulsos reportándose una incidencia de 13,7% en la literatura, con una asociación superior al 80%. **Objetivo:** Determinar la relación entre el uso de Pramipexol y la aparición de algún trastorno del control de impulsos en los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central. **Métodos:** El estudio se realizará en dos fases. La primera consiste en la identificación de los pacientes y la segunda consiste en la realización del análisis estadístico, a través de la prueba de chi^2 de Pearson y un modelo predictivo utilizando una regresión logística. **Resultados:** La proporción de pacientes que presentaron algún tipo de comportamiento compulsivo asociado a la toma de agonistas dopaminérgicos (Pramipexol) 61,2%. De estos 23% presentaron otros tipos de compulsión, 15% hipersexualidad, 12% punding, 12% hiperfagia, 10% ludopatía y 6% pornografía. Se encontró una alta asociación entre el uso de Pramipexol y la presencia o no de algún trastorno del control de impulsos (X^2 *(1)*= 20,65, p < 0,001). La probabilidad de ocurrencia de algún trastorno en el control de impulsos con el uso de Pramipexol es 34,73 veces mayor (*P:* 0.001). **Conclusiones:** La probabilidad de ocurrencia de algún trastorno en el control de impulsos con el uso de Pramipexol es 34,73 veces mayor que para los pacientes que no toman Pramipexol. No hubo asociación entre la presencia de cada uno de los trastornos de manera individual y el uso de Pramipexol.

Palabras claves: Enfermedad de Parkinson, Agonistas dopaminérgicos, Pramipexol, Alteraciones en el control de impulsos.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a degenerative disorder of the central nervous system. The pharmacological treatment with dopamine agonists produce alteration in impulse control reporting a 13.7% incidence in the literature, with over 80% association. **Objective:** To determine the relationship between the use of Pramipexole and the appearance of some impulse control disorder in patients with Parkinson's disease in the Central Military Hospital. **Methods:** The study was conducted in two phases. The first involves identifying the patient and the second consists in performing the statistical analysis, via Pearson chi^2 test and a predictive model using logistic regression. **Results:** The proportion of patients who had some type of compulsive behavior associated with taking dopamine agonists (Pramipexole) was 61.2%. Of these 23% had other types of compulsion, 15% hypersexuality, 12% punding, 12% hyperphagia, 10% gambling and 6% pornography. We found a high association between the use of Pramipexole and the presence or absence of any impulse control disorder ($X2$ (1) = 20.65, $p < 0.001$). The probability of occurrence of a disturbance in the impulse control with the use of Pramipexole is 34.73 times greater ($P = 0.001$). **Conclusions:** The probability of occurrence of any disorder of impulse control with the use of Pramipexole is 34.73 times higher than for patients not taking Pramipexole. There was no association between presence of each individual disorders and the use of Pramipexole.

Key words: Parkinson’s disease, Dopamine agonist, Pramipexole, disorders of impulse control

MARCO TEORICO: ENFERMEDAD DE PARKINSON

DEFINICION

La enfermedad de Parkinson es un desorden degenerativo del sistema nervioso central crónico y progresivo, caracterizado clínicamente por temblor en reposo, Bradiquinesia, rigidez en rueda dentada y pérdida de los reflejos posturales[1] y patológicamente por depósitos anormales intracelulares de la proteína α-Sinucleina (Cuerpos de Lewy) y pérdida de células dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra, cuyo resultado es una denervación dopaminérgica estriatal.[2,3]

HISTORIA

Los primeros indicios de posible clínica parkinsoniana los encontramos en textos ayurvédicos indios que datan del año 2500 AC, en ellos se describen diferentes tipos de temblores, algunos asociados a parálisis. En un papiro egipcio de la XIX dinastía (1350-1200 AC), se describe el estado de un faraón anciano con parálisis y lo que sería la sialorrea típica del Parkinson avanzado.[4] En algunos pasajes de la Biblia existen también referencias al temblor o alteraciones posturales propios de la enfermedad de Parkinson.[5]

Galeno de Pérgamo, médico y filósofo griego que vivió entre 129-216 DC, menciona en sus compendios diferentes tipos de temblor y alteraciones de la marcha.

Es hasta el año 1817, cuando el cirujano británico James Parkinson publica su famoso monográfico “An essay of the shacking palsy” (basado en la descripción de 6 pacientes con temblor), en el cual se describe por primera vez la enfermedad de Párkinson como un síndrome que consiste en movimientos temblorosos involuntarios, con disminución de la potencia muscular en la movilidad pasiva y activa, con propensión a encorvar el tronco hacia adelante y de pasar de caminar a correr; los sentidos y el intelecto no sufren mayor daño.[6] Esta definición Logra integrar en un único trastorno síntomas que hasta ese momento eran considerados diferentes

enfermedades y resalta la diferencia entre el temblor de reposo típico del parkinsonismo y otros tipos de temblor.

Años más tarde el internista francés Trousseau (1801-1867) ampliaría el espectro de este trastorno mencionando la rigidez (obviada por Parkinson), la festinación y las alteraciones cognitivas. A Trousseau se le atribuye también la primera descripción concreta de bradicinesia relatando el progresivo enlentecimiento de la apertura repetida de la mano.

A finales del siglo XIX, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot (1825-1893) asigna el epónimo de enfermedad de Parkinson a este trastorno. Charcot enriqueció la descripción de los aspectos clínicos de la enfermedad, analizó la escritura, destacó la rigidez como signo cardinal y anticipó parte de los mecanismos subyacentes de la enfermedad de Parkinson hablando del retraso entre el pensamiento y el acto.[7]

Poco después Brissaud (1895) pupilo de Charcot, teorizaría por primera vez, a raíz de observaciones clínico-patológicas, la implicación de la Sustancia Nigra pars Compacta en la patogénesis del trastorno y en 1919 el neuropatólogo uzbeko Constantin Tretiakoff al estudiar los cerebros de nueve pacientes parkinsonianos subraya como lesión causal de la enfermedad de Parkinson la pérdida de neuronas pigmentadas en la Sustancia Nigra pars Compacta y la presencia en el citoplasma de dichas células de las inclusiones descritas en 1913 por el patólogo Friederich Lewy (Cuerpos de Lewy).[8]

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad de Parkinson es el segundo desorden neurodegenerativo más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer y configura el trastorno degenerativo del movimiento más frecuente en ancianos.[9]

Múltiples estudios han estimado que aproximadamente 1-2 millones de personas en Estados unidos padecen esta enfermedad. Se estima que la prevalencia actual es de 100-200 casos por 100.000 habitantes, sin

embargo esta aumenta con la edad, afectando 1-2% de la población mayor de 65 años y alrededor de un 3% de la población mayor de 85 años.[2]

Es más frecuente en hombres que en mujeres cuando la enfermedad se manifiesta por encima de los 60 años.[10]

Algunos estudios han mostrado una mayor incidencia de esta enfermedad en blancos americanos que en afro descendientes, asiáticos o latinoamericanos, sin embargo no es claro si se debe a factores biológicos o ambientales o simplemente al Subdiagnóstico de la enfermedad.[11]

GENETICA

Desde el punto de vista genético, es una enfermedad compleja y multifactorial ya que contribuyen factores genéticos y ambientales.[9] Hasta ahora, las causas genéticas han podido explicar hasta 10% de todos los casos de enfermedad de Parkinson.[12]

A pesar de que existen formas monogénicas, se cree que la gran mayoría de los casos se deben a causas multifactoriales. Múltiples locis y genes han sido relacionados con la Enfermedad de Parkinson ya sea como causales o como factores de susceptibilidad y se han logrado definir patrones de herencia dominantes y recesivos.

El análisis de los antecedentes familiares permite dividir a la Enfermedad de Parkinson en esporádica y familiar[13]. 10% de los casos presentan un patrón de herencia familiar determinado, ya sea dominante o recesivo. El resto de los casos, en donde no se puede identificar una mutación o que no presenta un patrón de herencia específico, se consideran esporádicos.[9]

El riesgo empírico para cualquier persona a desarrollar Enfermedad de Parkinson es de 1% a 2%. Cuando hay antecedentes familiares positivos para esta enfermedad el riesgo acumulado para desarrollarla es de 3% a 7%.[9]

Formas monogénicas de la Enfermedad de Parkinson

El gen PARK1/PARK4 o SNCA codifica para la proteína α-Sinucleina, que ha sido fuertemente asociada a Enfermedad de Parkinson familiar formando cúmulos de proteína anormal (Cuerpos de Lewy).[14] Han sido identificados previamente en casos familiares de Enfermedad de Parkinson con *herencia autosómica dominante* tres mutaciones missense (A53T, A30P y E64K) así como duplicaciones y triplicaciones de este *locus* que contiene al gen SNCA. El fenotipo de estos pacientes se caracteriza por ser de inicio temprano, progresión rápida y alta prevalencia de demencia y otras alteraciones psiquiátricas y autonómicas.[9]

El gen PARK2 o PRKN codifica para la proteína Parkina, esta se localiza de forma preferencial en las sinapsis y su principal función es de ubiquitin ligasa, importante en la vía de degradación protein-ubiquitina. Se han descrito múltiples mutaciones de este gen asociadas a formas autosómicas recesivas de inicio temprano o juvenil con progresión lenta.[15] Además, también se han reportado polimorfismos como S167N, R366W y V380L asociados a un riesgo elevado de presentar Enfermedad de Parkinson esporádica.[16]

PARK6 o PINK1 (cromosoma 1p36) codifica para la proteína Kinasa PTEN 1 (PTEN *induced putative kinase 1*) y el gen PARK7 o DJ-1 codifica para la proteína DJ-1, ambas implicadas en procesos de neuroprotección. Es decir, la alteración en estas proteínas está implicada en disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. Se asocia a estas mutaciones una enfermedad de inicio temprano pero con progresión característicamente lenta y alta incidencia de manifestaciones psiquiátricas.[17]

De manera particular, el gen PARK8 o LRRK2 codifica para la proteína Dardarina o LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*) la cual posee una actividad de kinasa que permite interactuar con la proteína Parkina. Su disfunción se asocia a una incapacidad de mantener la estabilidad de las neuronas dopaminérgicas.[9]

Otros genes relacionados con la Enfermedad de Parkinson

El gen PARK5 o UCHL1 codifica para una proteína de la familia de ubiquitinas conocida como Esterasa Ubiquitina Carboxi-terminal L1 asociada a la enfermedad de Parkinson. Esta mutación solo se ha encontrado en una familia de origen alemán.[9]

El gen ATP13A2 mapeado en el *locus* de PARK9 es responsable de una forma atípica de parkinsonismo conocida como enfermedad de Kufor-Rakeb. Se caracteriza por presentar un patrón de herencia autosómico recesivo, ser de inicio juvenil con degeneración piramidal y disfunción cognitiva severa.[18] Este gen codifica para una proteína lisosomal tipo-P involucrada en las vías de degradación celular. Se cree importante para la degradación de agregados de α-Sinucleina y que su disfunción podría explicar los síntomas de parkinsonismo.[19]

El gen GBA codifica para la Glucocerebrocidasa y cuya versión mutante es la causa de enfermedad de Gaucher, una enfermedad lisosomal autosómica recesiva. Mutaciones en el gen GBA también han sido fuertemente asociadas con la Enfermedad de Parkinson.[20]

Otros *locis* han sido asociados como candidatos pero los genes responsables aún no han sido identificados, como es en el caso del locus PARK12 mapeado en Xq21. En otros casos, la significancia clínica de ciertos *locis* no han sido demostrada como es el caso de los locus PARK3, PARK10, PARK11 y PARK13.[9]

El Locus PARK15*,* participa en vías de degradación Ubiquitin-Proteosoma, han sido asociados únicamente a formas atípicas de la enfermedad de Parkinson.[9]

Es importante recalcar que las mutaciones reportadas en PARK1, PARK2, PARK5, PARK6 y PARK7 explican hasta 5% de todos los casos de Enfermedad de Parkinson, a su vez, PARK8 o LRRK2 explica 2% a 7% de todos los casos de esta enfermedad a nivel mundial.[9]

La tabla 1 resume los principales Locus y Genes involucrados en la enfermedad de Parkinson.

Tabla 1 Principales Locus y Genes involucrados en la enfermedad de Parkinson.

Locus	Gen	Herencia
PARK1, 4q21	SNCA	Autosómico dominante. Primer gen identificado.
PARK2, 6q25	PRKN	Autosómico recesivo. Causa más frecuente de Enfermedad de Parkinson juvenil.
PARK3, 2p13	SPR?	Autosómico dominante. Controversial.
PARK4, 4q21	SNCA	Autosómico dominante. Duplicación o triplicación del gen.
PARK5, 4q14	UCHL1	Autosómico dominante
PARK6, 1p36	PINK1	Autosómico recesivo. Segunda causa de enfermedad de Parkinson juvenil.
PARK7, 1p36	DJ-1	Autosómico recesivo
PARK8, 12q12	LRRK2	Autosómico dominante. Causa más frecuente de Enfermedad de Parkinson dominante.
PARK9, 1p36	ATP13A2	Autosómico recesivo. Enfermedad de Parkinson con demencia y espasticidad.
PARK10, 1p32	¿?	¿?
PARK11, 2q37	GIGYF2?	Autosómico dominante
PARK12, Xq21	¿?	¿?
PARK13, 2p12	HTRA2	¿?
PARK14, 22q13	PLA2G6	Autosómico recesivo. Enfermedad de Parkinson con Distonía de inicio tardío.
PARK15, 22q12	FBX07	Autosómico recesivo. Enfermedad de Parkinson con demencia y espasticidad.

Fuente: Elizondo G, Héctor M, Martínez H, Martínez , Esmer M. Genética y la Enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. Medicina Universitaria 2011;13(51):96-100.[9]

FACTORES AMBIENTALES

Al igual que las mutaciones genéticas en la génesis de la Enfermedad de Parkinson, se han encontrado factores ambientales involucrados en el desarrollo de la enfermedad.[1]

Toxinas

Se han identificado 2 toxinas específicas en el desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP): de descubrió en la época de los años 80's de forma incidental, cuando al aplicar de forma endovenosa (opioide) resultaba en una forma de parkinsonismo en muchos

pacientes jóvenes. A pesar de que la administración de fármacos dopaminérgicos mostraba algunos beneficios, el síndrome era progresivo.[21]
La administración crónica de pesticidas e inhibidores del complejo I mitocondrial en roedores, evidenció un patrón bradicinético generalizado en los animales.[9]
Estudios post mortem e imagenológicos (PET) mostraron degeneración dopaminérgica nigro esriatal con inclusiones citoplasmáticas sugestivas de cuerpos de Lewy, similar a la evidenciada en pacientes con enfermedad de Parkinson.[1]

Cafeína

El consumo de cafeína es inversamente asociado con el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson. Estudios han revelado que la cafeína actúa antagonizando el receptor de adenosina y que su consumo puede resultar en un aumento del tono dopaminérgico central.[22]

Tabaquismo

El cigarrillo ha mostrado tener una relación inversa con el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson. Se ha encontrado una disminución del 60% riesgo de desarrollar la enfermedad en personas fumadoras. Se ha planteado que esto se debe a un efecto biológico protector relacionado con la reducción de los niveles de Mono Amino Oxidasa tipo B (MAO-B) en los cerebros de los fumadores.[1]

FISIOPATOLOGIA

La Enfermedad de Parkinson se considera una manifestación clínica de un proceso degenerativo multisistémico, que compromete no solo el sistema dopaminérgico sino también noradrenérgico, colinérgico, serotoninérgico y otros sistemas de neurotransmisores a nivel del sistema nervioso central.[3]
Es importante aclarar como primera medida la función normal de la proteína principal involucrada en el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson.

La α Sinucleina en una proteína que se encuentra en todos los cerebros humanos sanos. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 4 y está compuesta por un extremo carboxilo terminal y uno amino terminal con 5-6 repeticiones de la secuencia KTKEGV[23]. Es una proteína chaperona soluble que hace parte de las membranas lipídicas de los axones y las vesículas presinápticas y aunque su función no está clara en su totalidad, se sabe que está involucrada en la estabilidad, almacenamiento y transporte de las vesículas de dopamina.[3].

El mecanismo patológico por el cual se altera su funcionamiento no está del todo claro, sin embargo se describe un cambio en la conformación de la proteína lo que genera una acumulación anormal de ella en los axones y somas de las neuronas vulnerables (acúmulos "amiloide-like") y con ello la formación de los conocidos cuerpos de Lewy y Neuritas de Lewy. La pérdida neuronal se acompaña de la activación de la microglia y de macrófagos cargados con moléculas de hierro, lo que sugiere un proceso inflamatorio y /o reacciones autoinmunes.[3]

Braak y colegas, han estudiado el curso de las Sinucleinopatías en diversos estudios en individuos sintomáticos y asintomáticos y proponen una organización topográfica de las lesiones en la enfermedad de Parkinson. La formación anormal de cuerpos de Lewy y Neuritas de Lewy inician en sitios claramente definidos así como su progresión en el espacio de forma secuencial (estadios de Braak) e involucra no solamente la sustancia nigra sino también otras estructuras cerebrales:[3]

Estadio 1 y 2 de Braak: Las inclusiones de α Sinucleina (cuerpos de Lewy) están confinados al bulbo olfatorio, a los núcleos olfatorios anteriores, amígdala, corteza perirrinal, porción inferior del tallo cerebral (bulbo y tegmento póntico) y al núcleo motor dorsal del Vago (X par craneal), ganglios simpáticos, plexo autonómico entérico y abdomino pélvico (columna intermedio lateral medular). Estos son los estadios premotores, en este punto los pacientes pueden experimentar hiposmia, disautonomías, dolor espontáneo, depresión trastornos del ánimo y trastornos del sueño.

Estadios 3 y 4 de Braak: Los cuerpos de Lewy se acumulan en la sustancia nigra, área tegmental ventral, núcleo basal de Meynert y múltiples núcleos del mesencéfalo y el diencéfalo. En esta etapa los pacientes pueden experimentar desordenes del sueño REM, trastornos del comportamiento y los síntomas motores típicos de la Enfermedad de Parkinson.

Estadios 5 y 6 de Braak: Los cuerpos de Lewy se acumulan en la corteza cerebral. Constituye la etapa más avanzada de la enfermedad. En este punto los pacientes experimentar síntomas relaticos a las áreas corticales involucradas tales como alteraciones cognitivas y demencia (corteza temporal e hipocampal) y síntomas psiquiátricos (sistemas cortico-subcorticales en los que se involucra dopamina, serotonina y acetilcolina).

De esta manera, podemos ver que la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra antecede al diagnóstico clínico en aproximadamente 4 a 6 años.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Como se ha mencionado anteriormente, la Enfermedad de Parkinson es una sinucleinopatía nigral y extra nigral que causa un amplio rango de manifestaciones motoras y no motoras, estas últimas precediendo a las primeras. De hecho, la primera expresión clínica de la enfermedad, se puede evidenciar años antes de la aparición de los primeros síntomas motores.

Manifestaciones motoras

Los síntomas cardinales de la Enfermedad de Parkinson comprenden la *Bradiquinesia* (movimientos lentos), *hipoquinesia/aquinesia* (disminución/ausencia de movimiento), *rigidez* y *Temblor* (en reposo), todos típicamente unilaterales al inicio. Los pacientes experimentan la pérdida de la habilidad para realizar movimientos alternantes rápidos (disdiadococinesia).

La Bradiquinesia es el síntoma cardinal de la Enfermedad de Parkinson. Se define como un movimiento lento. Los pacientes experimentan una dificultad para iniciar y mantener la velocidad y amplitud del movimiento, sobre tono con tareas motoras finas (motricidad fina) y progresa con el tiempo hasta afectar las actividades básicas cotidianas. Muchas de las manifestaciones son consecuencia directa de la Bradiquinesia: micrografía, Hipofonía, hipomimia y disminución del parpadeo.[3]

La rigidez se define como un aumento de la resistencia de los músculos esqueléticos al movimiento pasivo de las articulaciones. Puede ser tan severa que causa calambres y dolor muscular. En combinación con el temblor en reposo, producen fenómeno específico conocido como "rueda dentada" cuando la extremidad experimentas movimientos pasivos.[3]

El temblor usualmente tiene una frecuencia baja de 4-6 Hz y es máxima cuando la extremidad está completamente en reposo, disminuyendo con el movimiento voluntario. Como característica es un temblor en prono-supinación que afecta la porción distal de las extremidades predominio miembros superiores y la cabeza con temblor de mandíbula.[3]

Los pacientes además experimentan hipomimia facial (facies de máscara), alteraciones en el discurso (Hipofonía festinante: lenguaje rápido, suave, ronquera, monótono y poco entendible), trastornos de deglución (disfagia), marcha de pequeños pasos con pobre elevación de las extremidades, pérdida de movimientos espontáneos (pérdida del balanceo de los brazos al caminar, disminución del parpadeo y de la frecuencia de deglución causando ojo seco y sialorrea).[3]

A medida que avanza la enfermedad se evidencia una pérdida de los reflejos posturales e inestabilidad postural y se pueden presentar frecuentemente caídas. La rigidez compromete también el cuello y el tronco haciendo que el paciente requiera de múltiples pasos pequeños para poder girar, además en muchos pacientes se evidencia una postura encorvada y con flexión del tronco hacia adelante (camptocormia).[3]

La marcha festinante (progresivamente se hace más rápida) y los fenómenos de “Freezing” (congelamiento: incapacidad para moverse usualmente cuando se va a iniciar la marcha), usualmente ocurren en etapas avanzadas de la enfermedad.
40% de los pacientes presentan la variante rígida-aquinética, mientras que el 60% presentan predominantemente temblor.[3]

Manifestaciones no motoras

Este grupo de síntomas son secundarios al compromiso extra nigral de la Enfermedad de Parkinson y pueden presentarse aproximadamente de 4-6 años antes de la aparición de los primeros síntomas motores típicos de esta entidad.[1] Su reconocimiento no solo es importante para el tratamiento del desorden multisistémico, sino también para desarrollar herramientas para lograr un diagnóstico temprano.

Fatiga: Se observa en aproximadamente el 50% de todos los pacientes con Parkinson. Consiste en una fatiga crónica y progresiva. No existe una correlación fuerte con los síntomas motores, por ende no es un fenómeno asociado a la dopamina.[24]

Disfunción olfatoria: La hiposmia se evidencia en aproximadamente 80-90% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson y es usualmente el primer síntoma que aparece.[25] Se puede considerar un síntoma prodrómico de la enfermedad. Estudios han mostrado que la Hiposmia idiopática en personas ancianas, denota un riesgo del 10% de desarrollar enfermedad de Parkinson.[26]

Dolor: Neuropático o Nociceptivo es uno de los síntomas más frecuentes en la Enfermedad de Parkinson. Se presenta en aproximadamente el 67% de los pacientes de los cuales, el 25% antecede a los síntomas motores.[27] Se cree que es el resultado del compromiso de las áreas el dolor como es el

caso de la sustancia gris periacueductal, núcleo parabraquial, complejo coeruleus y regiones talámicas mediales.[28,29]

Disfunción autonómica: Se encuentran afectados los sistemas nerviosos autónomos tanto central como periférico. Se ha encontrado en aproximadamente el 50% de los pacientes en etapas tempranas o tardías de la enfermedad. Las manifestaciones más frecuentes incluyen síntomas cardiovasculares (hipotensión ortostática), gastrointestinales (disfagia, retraso en el vaciamiento gástrico), urogenitales (hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga lo que genera incontinencia de urgencia, nicturia y aumento en la frecuencia urinaria: 30-90% de pacientes, además disfunción eréctil, dificultades para alcanzar el orgasmo y eyaculación precoz: 50% de los pacientes), sudoración, alteraciones en la termorregulación y anormalidades pupilares (secundarias a la degeneración de los núcleos colinérgicos del tallo cerebral como el núcleo de Edinger Westphal causando midriasis).[3]

Trastornos del sueño: Insomnio, dificultad para mantener el sueño (fragmentación del sueño), somnolencia diurna y desordenes del sueño REM pueden ocurrir no solo en etapas avanzadas de la enfermedad sino también en estadios premotores.[30] Los desordenes del sueño REM se caracterizan por una ausencia en la inhibición motora durante la fase REM (movimientos oculares rápidos) del sueño lo que ocasiona actividad motora vigorosa y potencialmente auto o heterolesiva durante el sueño. Las alteraciones del sueño se observan en aproximadamente el 40% de los pacientes con Enfermedad de Parkinson en fase premotora.[31,32]

Desordenes Neuropsiquiátricos: Apatía, ansiedad, ataques de pánico y depresión son síntomas frecuentes en pacientes con Enfermedad de Parkinson en etapas motoras o premotoras.[3] Se cree que la degeneración de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos está involucrada en la

génesis de los trastornos del ánimo en la enfermedad de Parkinson. Existe un riesgo 2-3 veces mayor que un adulto mayor sano de desarrollar síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con Parkinson.[3]

Deterioro cognitivo mínimo y Demencia: Se han encontrado incluso en etapas iniciales de la enfermedad, alteraciones en la planeación y ejecución de tareas, asociado de déficit de memoria debido a defectos en su almacenamiento y alteraciones visuoespaciales. En un 20-40% de los casos estas alteraciones progresan a Demencia.[32,33,34] La demencia en la enfermedad de Parkinson se caracteriza por un síndrome disejecutivo progresivo, con déficit atencionales asociados usualmente a síntomas psicóticos (comportamiento delusivo y alucinatorio).[35]

Estadios clínicos de la enfermedad

Se distinguen 4 estadíos clínicos de la enfermedad de Parkinson:

Fase preclínica o premotora: Usualmente se caracteriza por la presencia de síntomas no motores. Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran:[1] Hiposmia (alteraciones en la detección, identificación y discriminación del olor), disautonomía (gastroparesia, estreñimiento, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, eyaculación precoz y dificultades para alcanzar el orgasmo), trastornos del ánimo (depresión, ansiedad, apatía, ataques de pánico), trastornos del sueño (trastorno de comportamiento del sueño REM, somnolencia diurna e insomnio y dificultad para mantener en sueño), dolor, fatiga, deterioro cognitivo (alteraciones sutiles en los procesos ejecutivos y déficit de atención).

Fase temprana: Inician los síntomas motores cardinales de la enfermedad: Temblor en reposo, bradiquinesia, rigidez, hipomimia, hipofonía, micrografía y leves alteraciones en la marcha.

Inician de forma unilateral y responden adecuadamente a los medicamentos agonistas dopa o levodopa.[1]

Durante el curso del día, el periodo de tiempo en el que el medicamento alivia los síntomas motores se conoce como periodo *"on",* los pacientes usualmente son capaces de funcionar independientemente en sus actividades ocupacionales o sociales. El periodo *"off"* es el tiempo en el cual el efecto de la medicación ha terminado y nuevamente se presentan los síntomas motores de la enfermedad.[1]

En la fase temprana, el efecto de la medicación (periodo "*on*") dura usualmente hasta la próxima dosis de la medicación haciendo que los pacientes experimenten un efecto permanente de los medicamentos.

Los síntomas no motores no son prominentes en esta fase, sin embargo la Hiposmia, desordenes del sueño REM, estreñimiento y alteraciones del ánimo presentes desde la etapa anterior pueden requerir tratamientos adicionales.[1]

Fase moderada: Caracterizada por la disminución de la respuesta a los medicamentos, originando las denominadas *"complicaciones motoras"*:[1]

Fenomeno *"wearing off"*: ocurre cuando la duración del efecto de la levodopa disminuye, requiriendo dosis más frecuentes de ellas y la adición de agentes que extiendan su efecto (Ej: IMAO).[2]

Disquinesia: Movimientos hipercinéticos típicamente coreoatetósicos que ocurren usualmente en el pico del nivel de levodopa. Raramente puede ocurrir también en un patrón bifásico (pico de levodopa y wearing off). Esta puede ser severa y dolorosa y puede empeorar las alteraciones posturales y del balance.

Los síntomas no motores de esta etapa son más prominentes, el estreñimiento es severo y progresivo requiriendo manejo farmacológico, al igual que los trastornos genitourinarios. La disautonomía se torna más severa haciendo que la hipotensión ortostática sea más prominente y se puede exacerbar con las medicaciones para controlar los síntomas

motores. La depresión y la ansiedad se encuentran entre el 40-50% de los pacientes en esta fase y se debe a la degeneración de sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos así como a la incapacidad marcada del paciente, usualmente tiende a ser refractaria a medicación.[2]

En los periodos *"Off"* los síntomas motores son marcados y generan discapacidad y dependencia.

Fase severa: En esta fase tanto los síntomas motores como los no motores progresan. La respuesta a la levodopa es reducida y poco sostenida, sin embargo su aumento debe ser reducido ya que puede causar síntomas no motores como alucinaciones visuales, ortostatismo, hipotensión, nauseas y disfunción urinaria, lo que genera aumento en los síntomas motores y mayor incapacidad en el paciente. Las alteraciones en la marcha son prominentes generando inestabilidad postural, "*Freezing"* (congelamiento) de la marcha o marcha festinante y caídas frecuentes.[1,2] Demencia, incontinencia y alteraciones del comportamiento generan mayor incapacidad.

ESCALAS DE EVALUACIÓN:

Existen múltiples escalas que evalúan el estado clínico de la enfermedad, la evolución, la respuesta a tratamiento y los efectos de los tratamientos crónicos. Dentro de ellas, las 2 más utilizadas son la escala de Hoehn & Yahr y la Escala UPDRS.

La escala más utilizada que mide el curso longitudinal de la enfermedad de Parkinson es la ESCALA UNIFICADA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (UPDRS). Se realiza a través de 3 secciones diferentes: 1) Estado mental, comportamiento y ánimo. 2) Actividades de vida diaria. 3) Perfil motor. La cantidad total es de 199, donde 199 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad. (Anexo 1).

Otro instrumento común que describe la progresión de los síntomas es la Escala de Hoehn & Yahr, la cual me engloba la severidad de la enfermedad.[3] (Anexo 2).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La Enfermedad de –Parkinson es un desorden neurodegenerativo progresivo que genera deterioro en las funciones motoras y algunas no motoras que conlleva a una gran discapacidad, como ya se ha explicado anteriormente.

Existe una amplia variedad en cuanto a la tasa de progresión y al desarrollo de diversos síntomas en cada etapa de la enfermedad. En general, los pacientes jóvenes que desarrollan la enfermedad tienden a tener una progresión más lenta, tienen predominantemente temblor en reposo y menos síntomas no motores incluyendo demencia, sin embargo desarrollan más complicaciones motoras (disquinesia). Los individuos ancianos que desarrollan la enfermedad tienden a tener una progresión más rápida, con mayor inestabilidad postural, alteraciones en la marcha y síntomas no motores.[2] El siguiente cuadro ilustra la secuencia de eventos más común en la Enfermedad de Parkinson, incluyendo las escalas de evaluación de la enfermedad:[2]

Tabla 2. Secuencia de eventos en la Enfermedad de Parkinson.

Puntuación en escalas y Sintomatología	**Fase premotora**	**Fase leve**	**Fase moderada**	**Fase severa**
Hoehn and yahr	0	1,2	2,3,4	4,5
Estadio de Braak	1,2,3	3,4	4,5	4,5,6
UPDRS	0-5	10-35	20-50	30-60
Motor	- Ninguno - Sutil: rigidez de hombro - Síndrome de piernas inquietas	- Temblor en reposo, rigidez, Bradiquinesia, hipomimia, Hipofonía, micrografia y leves alteraciones en la	- Complicaciones motoras *"wearing Off"*, disquinesias y fenómeno *"On/Off".* - Menor respuesta a levodopa	- Complicaciones motoras severas. - Síntomas severos: disfagia, Hipofonía, disartria, inestabilidad

1.

Fuente: Ostrem J., Galifianakis N.		marcha. - Respuesta adecuada y sostenida a levodopa.	- Trastornos de la marcha con caídas y fenómeno *"freezing"*.	postural, caídas frecuentes, fenómeno *"freezing"* de la marcha.
Autonómico	- Estreñimiento. - Síntomas urinarios leves	- Estreñimiento. - Síntomas urinarios leves. - Nauseas. - Disfunción sexual. - Sudoración.	- Estreñimiento. - Incontinencia urinaria y nicturia. - hipotensión ortostática. - Disfunción sexual.	- Estreñimiento. - Incontinencia urinaria. - Ortostatismo severo. - disfunción sexual. - sialorrea
Cognitivo	- Déficit sutil de atención. - Alteraciones leves en funciones ejecutivas.	- Déficit sutil de atención. - Alteraciones leves en funciones ejecutivas.	- Alteraciones ejecutivas, disminución en la fluencia verbal.	- Psicosis (alucinaciones visuales, delusiones). - Disminución de la atención. - Demencia
Comportamiento	- Ansiedad. - Depresión. - Apatía.	- Ansiedad. - Depresión. - Apatía.	- Ansiedad. - Depresión. - Apatía.	- Ansiedad severa, ataques de pánico. - Depresión severa. - Apatía severa.
Sueño	- Trastorno del sueño REM. - Somnolencia diurna.	- Trastorno del sueño REM. - Somnolencia diurna. - Sueños vividos. - dificultad para mantener el sueño.	- Trastorno del sueño REM. - Somnolencia diurna. - Sueños vividos. - dificultad para mantener el sueño.	Trastorno del sueño REM. - Somnolencia diurna. - Sueños vividos. - dificultad para mantener el sueño.
Otros	- Hiposmia	- Hiposmia - Dolor - Parestesias	- Hiposmia - Dolor - Cambios en la visión (contrastes)	- Hiposmia - Dolor - Pérdida de peso

Fuente: Overview of Ostrem J., Galifianakis N. Overview of Common Movement Disorders. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):13-48..[2]

DIAGNÓSTICO

El examen clínico constituye la pieza fundamental para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson. La certeza diagnóstica de la enfermedad por un Neurólogo clínico alcanza el 70% mientras que por un neurólogo especialista en movimientos anormales alcanza el 90%.[36]

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson son los de UK Parkinson's Disease society Brain Bank. Estos criterios requieren la presencia de al menos 2 de 4 signos cardinales de la Enfermedad de Parkinson, la presencia de al menos 3 criterios que soporten el diagnóstico y la ausencia de otras presentaciones que sugieran otras patologías.[37]

A continuación se mencionan los criterios citados en el párrafo anterior:

Tabla3. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson

Criterios de inclusión: Diagnostico de Enfermedad de Parkinson	Bradiquinesia (y al menos 1 de los siguientes): Rigidez muscular. Temblor 4-6 Hz. Inestabilidad postural (no causada por disfunción visual, auditiva, cerebelosa, vestibular o propioceptiva).
Criterios de exclusión:	Historia de ACV con progresión de síntomas parkinsonianos. Historia de múltiples traumas craneales. Historia de encefalitis. Crisis oculogiricas. Tratamiento con neurolépticos durante el inicio de los síntomas. Más de 1 pariente afectado. Periodos de remisión de los síntomas. Presentación unilateral por más de 3 años. Parálisis Supranuclear de la mirada. Signos cerebelosos. Compromiso autonómico severo al inicio. Demencia al inicio. Signo de Babinsky. Tumor cerebral o hidrocefalia. No respuesta a Levodopa. Exposición a MPTP (1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina).

Criterios de soporte: 3 o más	Inicio unilateral. Temblor en reposo. Desorden progresivo. Asimetría persistente. Buena respuesta a Levodopa (70-100%). Corea severa inducida por Levodopa. Respuesta a Levodopa por 5 años o más. Curso clínico de 10 años o más.

Fuente: Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(3):181–184.[37]

El 80% de los diagnósticos de enfermedad de Parkinson realizados clínicamente son confirmados por autopsia.[37]

Para mejorar la certeza diagnóstica, se pueden utilizar técnicas de imágenes diagnósticas como IMR cerebral, PET y SPECT, sin embargo la utilidad de estas es básicamente descartar otras patologías que puedan ser causantes de los síntomas parkinsonianos, como por ejemplo: Tumores, ACV, hidrocefalia, etc.[3]

Estudios de DOPA PET y Scintigrafía DAT (transportador de dopamina) muestran reducciones importantes en el consumo de dopamina en el Striatum y disminución en la unión del transportador de dopamina. Así mismo se evidencia que estos hallazgos son asimétricos, evidenciando mayor compromiso del putamen y menos compromiso del núcleo caudado. Estos hallazgos se pueden correlacionar con la clínica y constituyen un importante apoyo diagnóstico, sin embargo, por si solos no hacen diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.[3]

Diagnóstico diferencial

La Enfermedad de Parkinson está incluida dentro de un amplio grupo de enfermedades denominado Parkinsonismo. El Parkinsonismo involucra todas aquellas enfermedades que comparten características clínicas similares a las de la enfermedad de Parkinson tales como bradicinecia, rigidez, temblor y alteraciones en la marcha entre otras. Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial de la enfermedad ya que a

pesar de compartir características clínicas similares se diferencian en su presentación, evolución, respuesta al tratamiento y examen anatomo patológico. [2]

Se conocen algunas banderas rojas que nos indican que posiblemente no se trata de una Enfermedad de Parkinson, estas son:[2] presentación temprana en la enfermedad (inestabilidad postural y caídas, demencia, psicosis, disfagia y disautonomías marcadas), presentación simétrica, ausencia relativa de temblor, pobre respuesta a Levodopa u otros agentes dopaminérgicos o respuesta transitoria a ellos, presencia de otras presentaciones atípicas (signos cerebelosos, signos piramidales, temblor atípico, neuropatía, signos corticales, déficit neurológico focal y alteraciones oculomotoras).

Estas banderas rojas nos permiten hacer aproximaciones diagnósticas hacia otro tipo de parkinsonismo dentro de los que se encuentran:[2]

Desordenes neurodegenerativos del movimiento: Parkinsonismo atípico, Síndromes de Parkinson plus (atrofia multisistémica (MSA), degeneración estriato nigra (MSA-P), atrofia olivopontocerebelosa (MSA-C), síndrome de Shy-Drager, parálisis Supranuclear progresiva (PSP), Degeneración cortico basal) y Demencia de Cuerpos de Lewy.

Secundarios: Parkinsonismo inducido por drogas (bloqueadores del receptor de dopamina como antipsicóticos y antieméticos, agentes depletores de dopamina como la reserpina y tetrabeazina, otros agentes como ácido valproico, fenitoina, litio, bloqueadores de canales de calcio, amiodarona, inmunosupresores, entre otros), parkinsonismo vascular, infecciones (post encefalitis), estructural (tumores, hidrocefalia, trauma, hemiparkinsonismo/hemiatrofia), tóxico/Metabólico (enfermedad de Wilson, MPTP, organofosforados, manganeso y mercurio).

TRATAMIENTO

Desde la descripción original de la enfermedad por James Parkinson hace casi dos siglos, grandes avances se han hecho en cuanto a la apreciación

del amplio espectro de los síntomas motores y no motores de la enfermedad. Así mismo, avances extraordinarios en cuanto al entendimiento de la patogénesis, genética, epidemiología, imagenología, farmacología y cirugía de la enfermedad.[38]

De igual forma, a pesar de estos grandes progresos, estrategias terapéuticas encaminadas exclusivamente a blancos fisiopatológicos aún están ausentes. El desarrollo de esas terapias requiere no solo un mejor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad, sino mejores modelos animales que se asemejen de forma precisa la enfermedad humana. [39]

Adicionalmente hay una urgencia en el desarrollo de herramientas cuantitativas y biomarcadores que permitan la medición clínica del pronóstico y la progresión de la enfermedad.

A continuación, describiremos las más actuales opciones terapéuticas para la enfermedad de Parkinson, según las últimas guías basadas en la evidencia.[40]

Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson

Tabla 4. Tratamiento de los síntomas no motores de la enfermedad:[45]

Síntomas No motores	**Tratamiento**
Deterioro cognitivo Demencia	Rivastigmina, Donepecilo, Galantamina, Memantina.
Psicosis	Quetiapina, clozapina.
Depresión	Inhibidores de la recaptación de serotonina, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos.
Apatía, Anhedonia, Fatiga	Modafinil, Armodafinil, Estimulantes del SNC.
Hipotensión ortostática	Fludrocortizona, Midodrina, Etilefrina, Droxidopa.

Constipación	Polietilen glicol, Lubiprostona, Macrogol, Prucaloprida, Neostigmina.
Disfunción urinaria (vejiga hiperactiva)	Oxibutinina, Tolterodina, Cloruro de trospio, Toxina botulínica, Estimulación del nervio sacro.
Disfunción sexual	Sildenafil, Solifenacina, Darifenacina.
Hiperhidrosis	Anticolinérgicos, Toxina botulínica subcutánea.
Seborrea	Esteroides tópicos, Toxina botulínica subcutánea.
Pérdida de peso	Manejo nutricional.
Somnolencia diurna	Modafinil, Armodafinil, Estimulantes del SNC.
Trastornos del sueño, Sueños vividos	Clonazepam, Melatonina, Quetiapina.
Insomnio, Fragmentación del sueño	Levodopa en la noche, Agonistas dopa, Trazodona, Antidepresivos tricíclicos (Doxepina), Zolpidem, Eszopiclona, Melatonina.
Dolor, Parestesias	Levodopa, Gabapentín, Pregabalina, Duloxetina.

Fuente: Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Current opinion in Neurology 2012;25:433-447.[38]

Estrategias modificadoras de la enfermedad

La Agencia Europea de Medicamentos considera que para que una estrategia neuroprotectora o modificadora de la enfermedad sea efectiva, debe tener la capacidad de prevenir, retrasar la progresión o revertir los mecanismos patogénicos de la enfermedad y ser implementada lo más pronto posible.[41]

En la actualidad, no se cuenta con efectivos tratamientos modificadores de la enfermedad de Parkinson, dentro de las razones para ello se encuentran:[38]

A pesar de los avances recientes, aún existen vacios en el entendimiento de los mecanismos patogénicos, genéticos y ambientales relacionados con la neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson.

Falta de modelos animales que muestren los fenotipos de progresión que permitan probar terapias modificadores.

Desconocimiento a cerca del tipo de fármacos y las dosis de ellos, que tengan como blanco los mecanismos celulares patogénicos de la enfermedad de Parkinson.

Limitaciones en los diseños de los estudios que puedan usarse para evaluar un medicamento en un estudio controlado, longitudinal, doble ciego y placebo controlado.

Pobre sensibilidad en las escalas de medición para detectar de forma precisa la progresión de la enfermedad.

Falta de biomarcadores sensibles y costo efectivos que puedan medir el curso de la enfermedad.

A pesar de ello hoy en día se usan 2 tipos de medicamentos que pueden de cierta manera actuar como neuroprotectores:

Inhibidores de la mono-amino oxidasa B (IMAO B): La Selegilina, un isómero L del N-propil-metanfetaina y un inhibidor irreversible de la mono-amino oxidasa B (MAO-B), fue uno de los primeros agentes estudiados como un posible neuroprotector, en un estudio publicado inicialmente en 1998 (Estudio DATATOP).[42] El resultado mostró que el tiempo de retraso en el inicio de Levodopa fue de 9 meses, en comparación con los pacientes tratados con placebo y tocoferol. Adicionalmente mostró que los pacientes mejoraban 1.9 puntos en la función motora de la escala UPDRS, cuando recibían 1 año de selegilina.

Un estudio de seguimiento de pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con Levodopa, mostró que los pacientes que llevaban 7 años de manejo con selegilina presentaron un deterioro más lento de la enfermedad, menos fenómenos de wearing off, freezing y fluctuaciones motoras on-off, pero más disquinesias, en comparación con pacientes que habían sido tratados por 5 años con Levodopa + placebo.[38]

La Rasagilina es otro inhibidor irreversible de MAO-B. Es 5 veces más potente que la selegilina. Afecta numerosos mecanismos fuera de la inhibición de la MAO-B, dentro de los que se encuentran la prevención de la

apertura de los poros mitocondriales que generan la liberación del citocromo C, altera genes y proteínas pro-antiapoptóticas, inhibe la translocación de la deshidrogenasa gliceraldehido 3 fosfato y aumenta factores neurotróficos.[43]

Es estudios clínicos la rasagilina a mostrado beneficios sintomáticos modestos como monoterapia o terapia coadyuvante en la enfermedad de Parkinson, en pacientes que experimentan fluctuaciones motoras por Levodopa.[38]

El estudio TVP-1012 muestra que pacientes en monoterapia temprana con rasagilina, reducen significativamente el total de la escala UPDRS en 4.2 puntos con 1 mg de rasagilina y 3.6 puntos con 2 mg de rasagilina, comparado con el grupo placebo, sin mayores efectos adversos.[44]

Así mismo, una segunda parte de este estudio muestra que los pacientes tratados con rasagilina a dosis de 1 o 2 mg día por 1 año, presentan una disminución de 2.3 puntos en la escala UPDRS comparado con el otro grupo el cual recibió placebo por 6 meses y rasagilina los otros 6 meses.[45]

El estudio más grande con rasagilina llamado ADAGIO[46], contó en total con 1176 pacientes con enfermedad de Parkinson temprana no tratada y demostró efectividad de ella con uso temprano o retrasado, en cuento a la disminución de la puntuación de la escala UPDRS. Así mismo análisis secundarios del estudio ADAGIO[47] confirmaron la eficacia sintomática de la rasagilina, el retraso en la necesidad de nuevos fármacos antiparkinsonianos y la mejoría en la puntuación de la escala UPDRS.

Refuerzos mitocondriales: Existe una evidencia muy pobre que soporta el uso de suplementos vitamínicos, nutricionales o antiinflamatorios como tratamiento sintomático o modificador de la enfermedad.

La Coenzima Q10 (CoQ10), un cofactor esencial en la cadena de transporte de electrones mitocondrial, ha sido evaluada en el estudio QE3 en fase III, diseñado para estudiar los efectos modificadores de 1200 mg o 2400 mg de

CoQ10 Vs placebo. Este estudio fue detenido en mayo de 2011 ya que el fármaco no demostró ninguna efectividad.[38]

En la actualidad hay un estudio en curso llamado NET-PD LS1, planeado para finalizar en el año 2015, el cual evalúa la efectividad de la creatina como neuroprotector en la enfermedad de Parkinson.[38]

Otras estrategias modificadoras: Ninguna discusión en el manejo de la enfermedad de Parkinson, puede omitir el énfasis en el ejercicio y la actividad física como modificador de la enfermedad.

Basados en estudios en animales y en pacientes con enfermedad de Parkinson, el ejercicio ha mostrado no solo mejorar el desempeño motor, sino también mejora el aprendizaje, memoria, depresión, facilita la sinaptogénesis, induce factores neurotrópicos, refuerza la neuroplasticidad y revierte algunos déficit neuroquímicos (aumenta receptores D2 de dopamina)[48,49,50]

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson estadíos tempranos

En esta etapa de la enfermedad, los síntomas se tornan problemáticos y empiezan a interferir con la funcionalidad del paciente limitando las actividades de la vida diaria.

Inhibidores de la Mono-amino oxidasa B (IMAO-B): Los inhibidores de la mono-amino oxidasa B, aumentan la vida media de la dopamina y otras catecolaminas, bloqueando una de sus principales vías catabólicas. Esto se traduce en una disminución del wearing off y un aumento del efecto pico de los antiparkinsonianos.[51]

Como ya se mencionó anteriormente, los estudios han mostrado la efectividad de la Selegilina y de la Rasagilina como potenciales terapias modificadores de la enfermedad y son útiles también en las etapas iniciales de la enfermedad como tratamiento sintomático.

A continuación se presentan las dosis requeridas para lograr el efecto terapéutico:

Tabla 5. Dosis terapéuticas IMAO

IMAO-B	Dosis inicial	Dosis final	Dosis máxima
Selegilina	5 mg día	5 mg 2 veces día	10 mg día
Rasagilina	0.5 mg día	1 mg día	mg día

Fuente: Fang J. Update on the medical management of Parkinson's disease. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):96-109.[51]

Dentro de los efectos secundarios más importantes se encuentran el insomnio, agitación psicomotora y confusión.

Agonistas dopaminérgicos: Son considerados por muchos expertos en la enfermedad de Parkinson como la primera línea de manejo en monoterapia en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad.[38]

Una revisión reciente de todos los estudios randomizados controlados a cerca del tratamiento de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, concluye que el piribedil, pramipexol, pramipexol de liberación prolongada, ropirinol, rotigotina, cabergolina y pergolide son eficaces como monoterapia.[52]

Los agonistas dopaminérgicos ergolínicos como la bromocriptina, cabergolina y pergolida, ocasionan complicaciones como ulcera péptica, eritromelalgia, efectos vasoconstrictores y especialmente fibrosis de válvulas cardiacas, retroperitoneal y pulmonar.[53] Por este motivo, su uso cada vez es menos frecuente.

Aunque la monoterapia con agonistas dopaminérgicos usualmente es suficiente para el control de los síntomas en estadios tempranos de la enfermedad, la adición de Levodopa es requerida en la mayoría de los pacientes después de 2 a 5 años.[54]

Dosis requeridas:

Tabla 6. Dosis terapéuticas de agonistas dopaminérgicos.

Agonista	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Dosis máxima
Bromocriptina	2.5 mg	5 mg	7.5 mg	45 mg día
Pramipexol	0.125 mg	0.25 mg	0.5 mg	4.5 mg día
Ropinirol	0.25 mg	0.5 mg	1 mg	24 mg día
Rotigotina	2 mg	4 mg	6 mg	desconocido

Fuente: Fang J. Update on the medical management of Parkinson's disease. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):96-109.[51]

Dentro de los efectos secundarios más importantes se encuentran la somnolencia, edema y manifestaciones psiquiátricas como alucinaciones, y alteraciones en el control de impulsos (sobre todo juego patológico, hipersexualidad, compras compulsivas e hiperfagia).[38] El manejo de las complicaciones se realiza disminuyendo la dosis o retirando este grupo de medicamentos. Esta disminución o suspensión de las medicaciones se debe realizar de forma paulatina ya que se puede presentar el síndrome de suspensión de agonistas dopa, el cual se caracteriza por ansiedad, agarofobia, depresión, dolor, hipotensión ortostática y otros síntomas comportamentales. Esto ocurre en el 19% de los pacientes.[55]

Levodopa: La Levodopa se puede utilizar en cualquier estadio de la enfermedad de Parkinson, cuando los síntomas del paciente interfieren con la calidad de vida o funcionalidad. Una de las hipotesis en cuanto a su uso, ha sido que las exposiciones prolongada a levodopa generan toxicidad. Por esto, se realizó un estudio[56] en el que se correlacionó la exposición a Levodopa (más de 15 años) y la densidad de las neuronas pigmentadas de la sustancia nigra. El estudio concluyó que el uso crónico de Levodopa en la enfermedad de Parkinson no empeora la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos se correlacionan con múltiples estudios en este tópico.

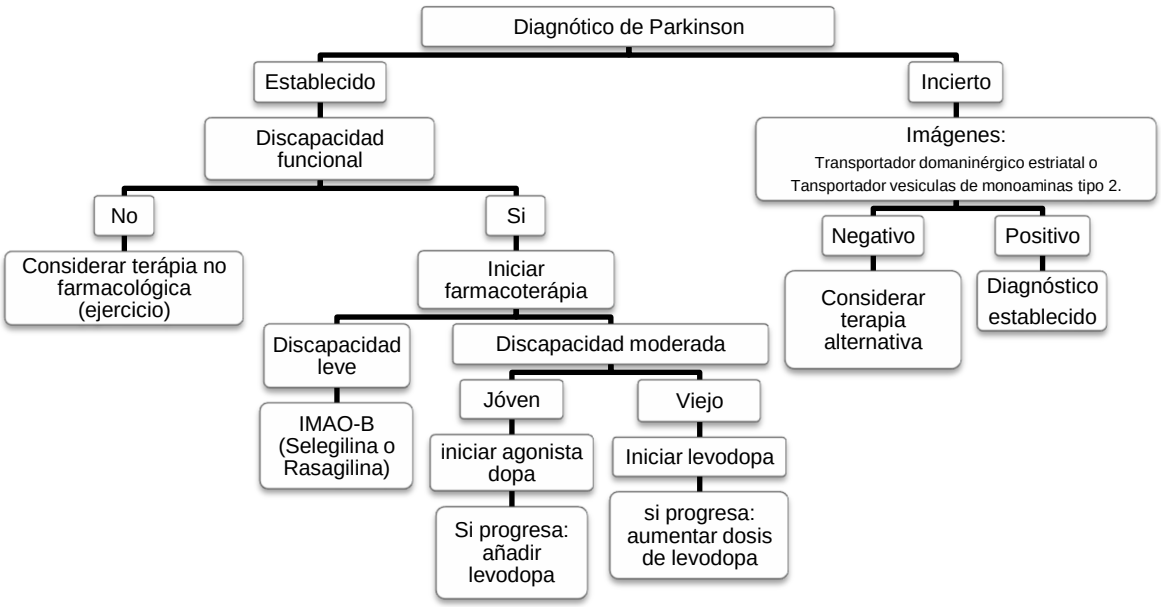
A pesar de que la Levodopa es más efectiva que otros grupos de medicamentos en el control de los síntomas motores de la enfermedad y

que no se ha demostrado su potencial neurotóxico; Es preferible iniciarla en etapas más avanzadas de la enfermedad ya que está relacionada con la aparición de complicaciones motoras secundarias. Entre más joven el paciente, hay mayor riesgo de presentar dichas complicaciones.[38]

Dosis terapéuticas: Iniciar dosis bajas. Es necesario encontrar la dosis más baja que genere los mejores efectos y menores efectos secundarios. Se inicia entre 300 a 500 mg día en dosis divididas y se aumenta según necesidad. En caso de requerir más de 1000 mg día al inicio evaluar posible Parkinsonismo.[57] Dentro de los efectos secundarios más frecuentes se encuentran nauseas, vomito, hipotensión ortostática y alucinaciones. Las fluctuaciones motoras y las disquinesias se presentan hasta en un 10 % en el 1 año de uso y hasta en un 50 % a los 5 años.[57]

A continuación se presenta el flujograma de manejo de la enfermedad de Parkinson:

Grafico 1. Flujo grama de manejo de la enfermedad de Parkinson.



Fuente: Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Current opinion in Neurology 2012;25:433-447.[38]

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson estadíos avanzados

A pesar de los avances en el entendimiento y tratamientos de la enfermedad, el Parkinson es una enfermedad progresiva. Los estadíos avanzados de esta entidad, presentan uno de los retos terapéuticos más difíciles en la neurología debido a sus complicaciones motoras y no motoras.[38]

En este grado de severidad el paciente requiere indiscutiblemente altas dosis de Levodopa. El resto de las terapias derivan de la variedad y severidad de los síntomas propios de la enfermedad o los síntomas secundarios al uso de algunos medicamentos.

Manejo de las fluctuaciones motoras y disquinesias: Como ya se mencionó anteriormente, este tipo de complicaciones se derivan del uso de Levodopa, y constituyen uno de los retos más difíciles en cuanto a su tratamiento. Se presentan aproximadamente en un tercio de los pacientes que reciben Levodopa en un tiempo promedio de 2 años.[58,59]

Fluctuaciones motoras: Las estrategias más utilizadas para tratar este tipo de complicación incluyen[52] el uso conjunto con agonistas dopa o IMAO-B de larga acción.

Modificaciones en la farmacocinética de la Levodopa: Inhibidores de la catecol-orto-metil trasferasa (ICOMT):

Tabla 7. Dosis terapéuticas ICOMT

ICOMT	Inicial	Tardía	Dosis máxima
Entacapone	200 mg con levodopa	Según dosis de levodopa	1600 mg día
Tolcapone	100 mg 2 veces al día	200 mg 2 veces al día	600 mg día

Fuente: Fang J. Update on the medical management of Parkinson's disease. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):96-109.[51]

Son medicamentos relativamente bien tolerados. Dentro de los principales efectos secundarios están la orina amarilla y riesgo de aparición de disquinesias de forma más temprana.

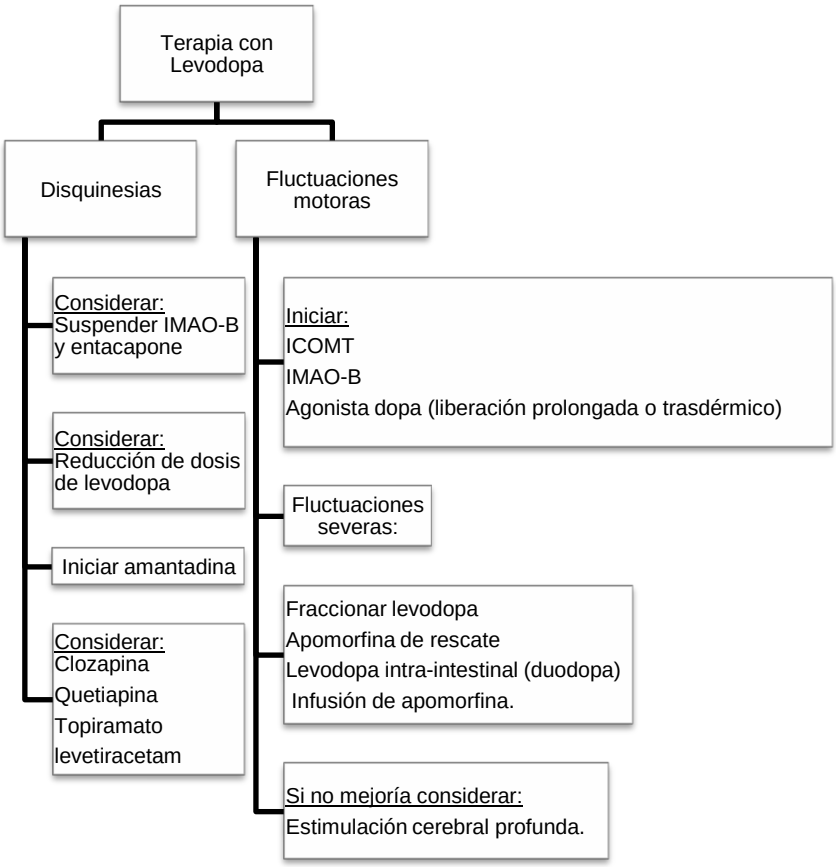
Formulaciones de liberación extendida o infusiones duodenales*:* La duodopa es una levodopa en infusión continua por medio de una bomba que se conecta directamente con el duodeno a través de una sonda de gastrostomía. Permite estimulación continua de los receptores de dopamina. La dosis se titula acorde a la respuesta y requiere un seguimiento estrecho y con escalas.

Otras: Inyecciones subcutáneas o infusión de apomorfina y estimulación cerebral profunda.

Disquinesias: Dentro del manejo de las disquinesias se encuentran:

Amantadina: Es un agonista parcial de la dopamina y un antagonista parcial de los receptores NMDA del glutamato.[51] La dosis recomendada es de 200 a 400 mg día divididos en 2 dosis. Los principales efectos adversos son insomnio, confusión, psicosis, pesadillas, Livedo reticularis, edema y polineuropatía.

Grafico 2. Flujograma de manejo de las complicaciones motoras por Levodopa:



Fuente: Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Current opinion in Neurology 2012;25:433-447.[38]

EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson está principalmente encaminado a mejorar la función motora, de manera primordial por su efecto sobre las vías dopaminérgicas; sin embargo estas vías tienen conexiones con funciones cerebrales relacionadas con el comportamiento, funciones gastrointestinales, en ciclo sueño-vigilia y, otros no relacionados con el sistema nervioso central como el edema de miembros inferiores. Daremos una explicación de las principales complicaciones del tratamiento haciendo énfasis en el comportamiento compulsivo.[60, 61, 62, 63]

Nauseas y Vómito

Aunque la mayoría de agentes dopaminérgicos producen nauseas, se describe que cerca del 16% de los paciente que consumen medicamentos no dopaminérgicos también las producen.[64,] Las nauseas se documentan de manera marcada con efecto adverso desde el primer estudio realizado con levodopa, dado que la levodopa fue metabolizada a dopamina, esta no cruza la barrera hematoencefálica y tenía efecto sobre el área postrema en el tallo cerebral, siendo esta zona una de las pocas sin este mecanismo de aislamiento inmunológico cerebral. Posteriormente se adicionó Carbidopa ó Benserazida, disminuyendo significativamente las nauseas. En la actualidad todas las preparaciones de levodopa se asocian a Carbidopa en Estados Unidos sin embargo el uso de Benserazida se da en países europeos.[65, 66,] Incrementos en las dosis de medicamentos pueden producir náuseas, sin embargo un ascenso gradual puede disminuirlo; otras medidas como el consumo de la medicación con las comidas puede disminuir este efecto indeseado. Si las nauseas ocurren tras el aumento de levodopa, se puede usar dosis adicionales de Carbidopa, si estas se deben a un agonista dopa, la titulación gradual del medicamento lo previene ó el cambio a otro fármaco del mismo grupo. Si los pacientes persisten con este síntoma, la administración de domperidona está indicada. Otros antieméticos que actúan bloqueando los receptores de dopamina, obviamente están contraindicados por aumento de los síntomas motores de la enfermedad.[67]

Disquinesias:

Las disquinesias son unas de las principales complicaciones motoras de la terapia con levodopa como se comentó anteriormente. Se presentan un tercio de los pacientes luego de 4 a 6 años de tratamiento. La Enfermedad de Parkinson de Inicio temprano y altas dosis de levodopa son los mayores factores de riesgo para el desarrollo de disquinesias. Las disquinesias interfieren en la calidad de vida cuando estas son dolorosas o severas, generalmente vistas en Parkinson avanzado.[67]

Somnolencia

La somnolencia diurna excesiva es un problema común en la enfermedad de Parkinson, y su prevalencia oscila entre 33% a 76%. Surgen controversias en si la causa es secundario a un problema propio de la enfermedad o se relaciona más estrechamente con el tratamiento. Existen otras alteraciones adicionales que contribuyen a la somnolencia las cuales incluyen fragmentación del sueño, depresión, demencia, psicosis y tratamiento dopaminérgico. [67, 68]

La dificultad para dormir en la noche pude ser el resultado de dificultad para conciliar el sueño o para mantenerlo. Muchos factores pueden tener un impacto en la dificultad para conciliar el sueño las cuales incluyen un pobre control de los síntomas motores como el temblor, la rigidez, distonías o dolor. [67, 69]

Existen muchas razones por las cuales los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener alteraciones en el mantenimiento del sueño, incluyendo nicturia, dificultad para girarse en la cama, calambres en las piernas, sueños o pesadillas vívidas, y dolor. La dificultad para girarse en la cama y los sueños vívidos tienden a empeorar con el tiempo. [67]

El síndrome de piernas inquietas es otra entidad que puede estar presente en la enfermedad de Parkinson con una prevalencia entre el 30% a 80%. Alteraciones del comportamiento de sueño de Movimientos Oculares Rápidos también está presente, y puede llevar a vocalizaciones y actuaciones de los sueños, que llevan al paciente a despertar y a tener dificultades de conciliar en medio de la noche. [67]

Los agonistas dopaminérgicos y la levodopa pueden colaborar en el tratamiento del insomnio.[70]

Psicosis

La psicosis ocurre en más del 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y también pueden estar relacionadas con el tratamiento, lo avanzado de la enfermedad y el deterioro cognitivo. Grupos de expertos

han propuesto que luego del inicio de las manifestaciones motoras de la enfermedad las alucinaciones, delusiones, ilusiones, o sensación de presencias, ocurren al menos una vez al mes. Las alucinaciones generalmente son de tipo visual, pero olfatorias, gustatorias y auditivas pueden ocurrir. Los factores de riesgo para psicosis incluyen un estado avanzado de la enfermedad, demencia, medicación antiparkinsoniana, y alteraciones visuales. [67,71]

Si existe sospecha de relación entre la terapia farmacológica y la aparición de un episodio psicótico se recomienda en orden descontinuar: 1. Agentes anticolinérgicos, 2. Inhibidores de la Mono-amino oxidasa, 3. Amantadina, 4. Agonistas dopa, 5. Inhibidores de la COMT y por último 6. Levodopa. Si los síntomas persisten luego de la modificación de las dosis de la medicación, se debe iniciar terapia farmacológica antipsicótica.[67]

Edema periférico

El edema periférico se reconoce como una complicación de la terapia con amantadina, pero también con el uso de agonistas de la dopamina. Se reporta que aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con pramipexol presentan edemas. Los factores de riesgo para desarrollo de edema incluyen el género femenino, edad avanzada, disfunción cardiaca y diabetes. El desarrollo de edemas no parece estar relacionado a la dosis.[72]

El edema no siempre debe ser tratado, especialmente si este es leve. Reducir las dosis puede dar no resultado teniendo en cuenta que este efecto no tiene relación a las dosis, por ende si es secundario a la terapia puede llevar a descontinuarla. El uso de diuréticos es controversial en esta población. [72]

Alteraciones en el control de impulsos

Muchos comportamiento complejos son reportados en pacientes con enfermedad de Parkinson, que incluyen, juego patológico, hipersexualidad, “punding”, y, compras, comida y uso compulsivo de la medicación. Estos

comportamientos sin referidos en la literatura como “alteraciones en el control de impulsos”, comportamientos “compulsivos”, o comportamientos “repetitivos”. Los comportamientos compulsivos consistente en acciones y comportamientos basados en recompensa, irrestricto, y a menudo no planeado, que resulta en consecuencias negativas. Estas acciones y comportamientos parecen estar relacionados con el uso de medicación dopaminérgica. Lo que se refiere como “punding” se describe como un comportamiento o actividad repetitiva, sin propósito, no basada en recompensa, pero puede verse en la gran parte de estos comportamientos basados en su naturaleza repetitiva.[60]

Un estudio realizado en 297 pacientes con enfermedad de Parkinson estimó una prevalencia de juego patológico, hipersexualidad y compras compulsivas, en un 6,1%. Los pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos tenían una prevalencia del 13,7%. La prevalencia de juego patológico e hipersexualidad varía del 3% al 8%, siendo más común las compras compulsivas en esta población. El consumo compulsivo de medicación fue de 4%. La prevalencia de ingesta no controlada de alimentos fue desonocida.[73]

El estudio con mayor número de pacientes publicado fue el realizado por el doctor Daniel Weintraub, en donde se incluyeron 3090 pacientes, se identificaron alteración en el control de impulsos en 13.6% de los pacientes (juego patológico en 5,0%, comportamiento sexual compulsivo 3,5%, compras compulsivas en 5,7% e ingesta compulsiva de alimentos en 4,3%) y 3,9% presentaron 2 o más de estos síntomas. La alteración en el control de impulsos fueron más frecuentes en pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos que en quienes no los tomaban, (17,1% vs 6,9% OR: 2,72; IC: 95%; p: <.001). No encontraron diferencia entre el uso de pramipexol o ropirinol.[74] En la actualidad este grupo de investigación realiza la validación de un cuestionario para determinar la alteración en el control de impulsos en la enfermedad de Parkinson.[75, 76, 77]

Se han realizado estudios para determinar el asociación entre juego patológico, los agonistas dopaminérgicos y la enfermedad de Parkinson; encontrando que el inicio temprano de la enfermedad, la búsqueda de mayor novedad, hipomanía o manía inducida por la medicación e historia personal o familiar cercana de alteraciones con el consumo de alcohol. La búsqueda de mayor novedad, la historia familiar cercana de alteraciones con el consumo de alcohol y el inicio joven de la enfermedad, predicen la aparición de juego patológico en un 83,7% en un modelo de regresión logística.[111] El Dr. Bostwick de la clínica mayo encontró que de 297 pacientes con enfermedad de Parkinson en 7 (2,6%) fueron documentados hipersexualidad o juego patológico de inicio reciente, todos ellos pertenecían al grupo de 66 paciente que tomaban agonistas dopaminérgicos, todos los 7 (18.4%) pertenecían además a los 38 que tomaban agonistas dopaminérgicos en rango terapéutico (Pramipexol >2mg y Ropirinol 6mg, cada día).[78]

Se han realizado estudios con el fin de predecir la aparición de juego patológico (gambling) en paciente con enfermedad de Parkinson, encontrando que él su presentan con mayor frecuencia en quienes se encuentran en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, teniendo un valor de predicción la historia familiar o personal de abuso de alcohol y el inicio temprano de la enfermedad de has un 83,7% en un modelo de regresión logística. [79,80,81,82] La definición exacta del juego patológico no se tiene en los criterios del DSM-IV, siendo mucho más difícil encontrarla en el contexto de paciente con enfermedad de Parkinson, sin embargo los estudios realizados encuentran que el juego es patológico cuando este genera disfunción familiar, personal ó laboral. [80, 83] Parar la ingesta de agonistas dopaminérgicos es una conducta terapéutica empleada y sugerida, dado que se evidencia adecuada respuesta; dado que estos aumentan la liberación de dopamina a nivel estriatal. [84, 85, 89, 93]

El término referido como “punding” describe un grupo de comportamientos estereotipados, donde los pacientes se maravillan con la manipulación

persistente de un objeto que les es familiar, o recolectar y almacenar objetos, estos comportamientos han estado relacionados a la ingesta de grandes dosis diarias de Levodopa y con mayor asociación a la terapia con agonistas dopaminérgicos.[86, 87, 88] En reportes de caso se puede evidenciar que existen comportamientos compulsivos como cantar ó fumar de esta manera hasta el punto de interferir con el desempeño familiar, social y laboral de los pacientes, respondiendo de manera adecuada a la suspensión del agonista dopaminérgico. [90, 91, 92, 94]

El trastorno obsesivo compulsivo ha sido asociado en varios estudios retrospectivos en relación a la enfermedad de Parkinson, se intenta asociar desde el punto de vista psiquiátrico con los perfiles de personalidad, la enfermedad y la terapia farmacológica, sin embargo se requieren futuros estudios para determinar adecuadamente esta asociación. [95]

JUSTIFICACION

La enfermedad de Parkinson es un desorden degenerativo del sistema nervioso central crónico y progresivo, cuyas características clínicas principales constituyen *síntomas motores* tales como temblor en reposo, bradiquinesia, rigidez y pérdida de los reflejos posturales. Sin embargo, en los últimos años ha cobrado importancia la identificación y el manejo de los *síntomas no motores* asociados a la enfermedad tales como hiposmia, desordenes del sueño, disfunción autonómica, deterioro cognitivo, psicosis, depresión, ansiedad y apatía.

Constituye el segundo desorden neurodegenerativo más frecuente después de la Enfermedad de Alzheimer y configura el trastorno degenerativo del movimiento más frecuente en ancianos.

Múltiples estudios han estimado que aproximadamente 1-2 millones de personas en Estados unidos padecen esta enfermedad. Se estima que la prevalencia actual es de 100-200 casos por 100.000 habitantes, sin embargo esta aumenta con la edad, afectando 1-2% de la población mayor de 65 años y alrededor de un 3% de la población mayor de 85 años.

Es de vital importancia de igual forma reconocer y tratar las alteraciones en el control de impulsos generadas por algunos medicamentos utilizados para el control de las alteraciones motoras típicas de esta entidad, como es el caso de los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos (Pramipexol); Teniendo en cuenta que dicha sintomatología afecta de manera directa la calidad de vida personal y familiar, el funcionamiento social, entorpece el tratamiento para la enfermedad y además presumen un reto terapéutico importante para los médicos. Dentro de las alteraciones en el control de impulsos mencionadas anteriormente podemos encontrar comportamientos compulsivos tales como conductas obsesivas, juego patológico, compulsión por las compras, hipersexualidad e hiperfagia, las cuales se presentan en los pacientes con Enfermedad de Parkinson con una prevalencia entre 1.7 y 6.1% y aumenta a un 13.6% en pacientes que adicionalmente consumen

para su tratamiento agonistas dopaminérgicos no ergolínicos. Es de vital importancia aclarar que estas manifestaciones resultan de la interacción entre factores predisponentes (antecedente personal o familiar de dichos trastornos, tabaquismo, entre otros) y el uso de los medicamentos ya mencionados, incrementándose hasta 25 veces más la posibilidad de desarrollar estos síntomas en este grupo de pacientes.[73]

El presente estudio se realiza con el fin de mejorar las pautas de tratamiento farmacológico futuras en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson.

IDENTIFICACION DEL PROBLEMA

En el servicio de Neurología del Hospital Militar Central surge la necesidad de caracterizar las alteraciones en el control de impulsos que se presentan como consecuencia de la terapia con agonistas dopaminérgicos en los pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que dicha sintomatología afecta de manera directa la calidad de vida personal y familiar, el funcionamiento social, entorpece el tratamiento para la enfermedad y además presumen un reto terapéutico importante para los neurólogos.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características demográficas y las diferentes tipos de alteraciones en el control de impulsos de los pacientes con enfermedad de Parkinson que se encuentran o no en tratamiento con Pramipexol del Hospital Militar Central? ¿Es posible predecir la presencia o no de trastornos del control de los impulsos asociado a la terapia con Pramipexol?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación entre el uso de Pramipexol y la aparición de algún trastorno del control de impulsos en los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar a los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central de Bogotá.
- Describir las alteraciones del control de impulsos que presentan los pacientes que reciben tratamiento con agonistas dopaminérgicos según sexo, edad, tiempo de diagnostico.
- Identificar la relación entre la variable de presencia o ausencia de Pramipexol con la presencia o ausencia de algún trastorno del control de los impulsos para ver relaciones entre las variables.
- Identificar el nivel de predicción del Pramipexol y la presencia de algún trastorno del control de los impulsos (conductas motoras repetitivas “punding”, ludopatía “gambling”, hiperfagia, pornografía y otras alteraciones en el control de impulsos) para determinar si la presencia de Pramipexol, predice la presencia de algún trastorno del control de los impulsos.

METODOLOGÍA

Clasificación del diseño del estudio:

Es un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo y analítico, comparativo de un tratamiento farmacológico. El diseño del estudio se realiza en dos fases:

Fase 1: Análisis descriptivo:

Se recolecta la información cuya población son todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central, que reciben o no terapia con Pramipexol, registrados en la base de datos del servicio de neurología. La fuente de información estará alimentada por los registros institucionales (Historias Clínicas).

Fase 2: Análisis estadístico

Mediante un formulario de recolección de dato (Anexo 3) se obtiene la información constituida por las siguientes variables: Edad, tiempo de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, toma o no de Pramipexol, presencia de comportamientos motores repetitivos (punding), juego patológico (gambling), hipersexualidad, hiperfagia, pornografía y otras alteraciones en el control de impulsos (celotipia, compras compulsivas, cleptomanía, compulsión por el lavado de manos y compulsión por estar sentado en el sanitario).

Lugar: Hospital Militar Central.

Población blanco: Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (CIE 10: G20X) del hospital militar central que se encuentran o no en tratamiento con agonistas dopaminérgicos (Pramipexol).

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson que no sean usuarios del Hospital Militar Central.

Variables:

Tabla 8. Variables

VARIABLE	TIPO	DESCRIPCIÓN
Edad	Cuantitativa	Continua: Edad en años al momento de la inclusión al estudio.
Sexo	Cualitativa	Nominal: Hombre, Mujer.
Años de diagnóstico	Cuantitativa	Continua: Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la inclusión al estudio.
Toma de Pramipexol	Cualitativa	Nominal: Pacientes con Enfermedad de Parkinson que toman pramipexol.
No toma de Pramipexol	Cualitativa	Nominal: Pacientes con Enfermedad de Parkinson que no toman pramipexol
Algún tipo de alteración en el control de impulsos	Cualitativa	Nominal: Pacientes que presentan al menos uno de los síntomas de las alteraciones en el control de impulsos. Si/No
Ludopatía (gambling)	Cualitativa	Nominal: Pacientes quienes realizan apuestas de juego y tienen alteraciones en sus relaciones sociales o familiares. Si/No
Comportamientos motores repetitivos (punding)	Cualitativa	Nominal: Pacientes quienes realizan acciones motoras repetitivas sin propósito o recompensa. Si/No
Hipersexualidad	Cualitativa	Nominal: Pacientes quienes por sus conductas sexuales tienen alteraciones en sus relaciones sociales o familiares. Si/No
Hiperfagia	Cualitativa	Nominal: Pacientes quienes por su ingesta de alimentos tiene problemas sociales, familiares o en su salud relacionados. Si/No
Otros tipos de compulsión	Cualitativa	Nominal: Paciente con otro tipo de compulsión no descrito. Si/No.

PLAN DE ANALISIS

El plan de análisis permite evidenciar el tipo de medidas a utilizar por cada uno de los objetivos específicos, esto teniendo en cuenta la naturaleza y el nivel de medición de cada una de las variables que componen la base de datos. La base de datos se analiza con la herramienta de SPSS para determinar la asociación entre el uso o no de Pramipexol con cada una de las variables del estudio, a través de la prueba de chi^2 de Pearson y un modelo predictivo utilizando una regresión logística.

Tabla 9. Plan de análisis propuesto para la fase 1 del estudio.

Objetivo Específico	Análisis
Describir las alteraciones del control de impulsos que presentan los pacientes que reciben tratamiento con agonistas dopaminérgicos según sexo, edad, tiempo de diagnostico.	Frecuencias relativas, absolutas y razones.

Tabla 10. Plan de análisis propuesto para la fase 2 del estudio.

Objetivo Específico	Análisis
Iidentificar la relación entre la variable de presencia o ausencia de Pramipexol con la presencia o ausencia de algún trastorno del control de los impulsos para ver relaciones entre las variables.	Chi^2 de Pearson
Identificar el nivel de predicción del Pramipexol y la presencia de algún trastorno del control de los impulsos a través una regresión logística binomial para determinar si la presencia de pramipexol, predice la presencia de algún trastorno del control de los impulsos.	Regresión logística

CRONOGRAMA

Tabla 11: Cronograma

	Meses														
Objetivo específico	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**
Elaboración y Entrega de anteproyecto															
Elaboración del protocolo															
Entrega y aprobación del protocolo															
Recolección de datos															
Análisis de datos: Análisis descriptivo y estadístico															
Entrega de resultados															
Elaboración de Artículo															
Publicación y presentación en congresos															

PRESUPUESTO

Tabla 12: Presupuesto

RUBROS	Descripción	TOTAL $	PAGADOR
PERSONAL	2 Investigadores principales 2 asesores temáticos	0	
EQUIPO	Computador con Word Y Exel	0	
ASESORIAS	Asesor en investigación cuantitativa y manejo de programas estadísticos (SPSS)	500.000	Investigadores
MATERIALES	Impresión del trabajo y formatos de recolección de datos	300.000	Investigadores
TOTAL		800.000	Investigadores

Nota: El presupuesto del presente estudio será financiado en su totalidad por los investigadores principales.

ASPECTOS ETICOS

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993[96], el presente estudio es una investigación sin riesgo dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisaran historias clínicas, adicionalmente no se realizará tomas de muestras de fluidos ó intervenciones terapéuticas.

Se garantiza la confidencialidad de los pacientes implicados en el estudio, así como la de los profesionales de la salud involucrados en la atención de dichos pacientes.

El estudio se rige según la Declaración de Helsinki y el reporte de Belmont.

Este estudio no requiere firma de consentimiento informado.

RESULTADOS

El estudio contempla dos fases: Análisis descriptivo y Análisis estadístico.

Análisis descriptivo

La población total estudiada fueron 72 pacientes del Hospital Militar Central con diagnóstico de enfermedad de Parkinson, de los cuales 50 son hombres y 22 mujeres, con una edad media de 68,2 años.

De estos 72 pacientes se encontró que 49 tomaban Pramipexol, 23 no tomaban Pramipexol, 31 presentaron alteración en el control de impulsos y 41 no presentaron ningún tipo de compulsividad. (Tabla 13)

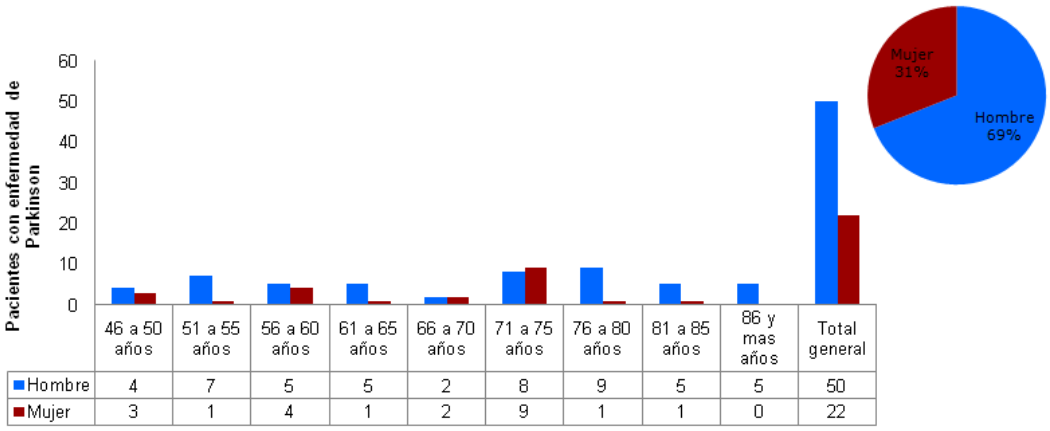
Tabla 13. Caracterización de la población

n	72
Hombres	50
Mujeres	22
Edad (Media) años	68,2
>65 años	43
Duración de EP (Media) años	7,01
Toma de Pramipexol	49
No toma de Pramipexol	23
Tiene ACI	31
No tiene ACI	41

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

El porcentaje de hombres (n=50) con enfermedad de Parkinson corresponde al 69% mientras que las mujeres (n=22) corresponde al 31%. La totalidad de los pacientes fueron agrupados en quinquenios, desde los 46 años en adelante, encontrando que la enfermedad de Parkinson se presenta más frecuentemente entre los 51 y los 60 años (17 casos) y entre los 71 y los 80 años (27 casos) siendo más frecuente este último rango. Para el resto de los grupos de edad, no se observo una tendencia clara de presentación de la enfermedad (Gráfico 3).

Gráfico 3. Paciente con Enfermedad de Parkinson según sexo y rango de edad.

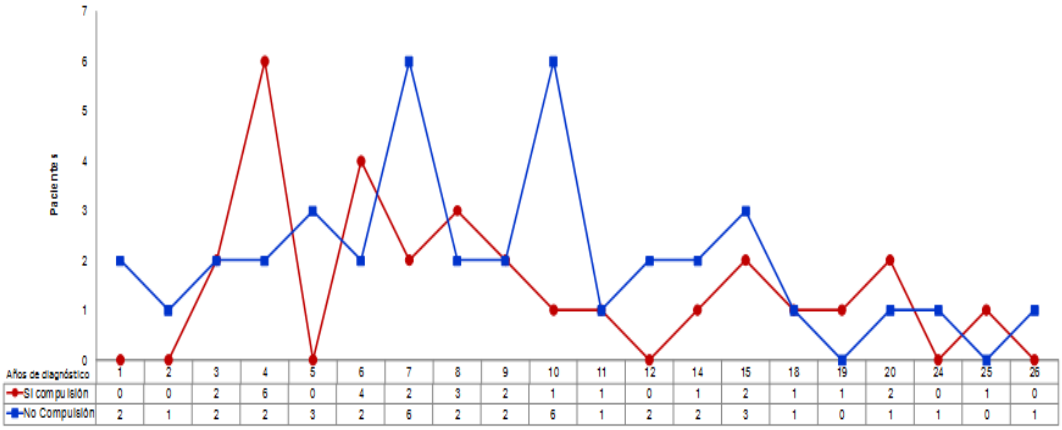


	46 a 50 años	51 a 55 años	56 a 60 años	61 a 65 años	66 a 70 años	71 a 75 años	76 a 80 años	81 a 85 años	86 y mas años	Total general
Hombre	4	7	5	5	2	8	9	5	5	50
Mujer	3	1	4	1	2	9	1	1	0	22

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

Los años de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson no reflejaron una tendencia homogénea frente a la presencia de algún tipo de compulsión (ludopatía, Punding, hipersexualidad, hiperfagia, pornografía y otros tipos de compulsión); Sin embargo de los 31 pacientes que presentaron algún tipo de alteración en el control de impulsos, en 12 de ellos se desarrollaron entre los 4 y los 6 años de haber sido diagnosticados, constituyendo de esta forma la tendencia más significativa. (Gráfico 4 y Tabla 14).

Gráfico 4. Comparativo de presencia o no de compulsión según años de diagnóstico



Años de diagnóstico	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	15	18	19	20	24	25	26
Si compulsión	0	0	2	6	0	4	2	3	2	1	1	0	1	2	1	1	2	0	1	0
No Compulsión	2	1	2	2	3	2	6	2	2	6	1	2	2	3	1	0	1	1	0	1

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

Tabla 14. Años de diagnóstico de enfermedad de Parkinson y presencia o no de compulsiones

Años de diagnostico	Ludopatia			Punding			Hipersexualidad			Hiperfagia			Pornografia			Otra compulsión		
	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total
1		2	2		2	2		2	2		2	2		2	2		2	2
2		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1
3		4	4	1	3	4		4	4		4	4		4	4	2	2	4
4	1	7	8	1	7	8	2	6	8	1	7	8	1	7	8	2	6	8
5		3	3		3	3		3	3		3	3		3	3		3	3
6		6	6	1	5	6	1	5	6		6	6		6	6	2	4	6
7	1	7	8		8	8	1	7	8		8	8		8	8	1	7	8
8		5	5		5	5	1	4	5	2	3	5		5	5	1	4	5
9	1	3	4		4	4	1	3	4		4	4	1	3	4	1	3	4
10		7	7		7	7		7	7		7	7		7	7	1	6	7
11		2	2		2	2	1	1	2		2	2		2	2		2	2
12		2	2		2	2		2	2		2	2		2	2		2	2
14		3	3		3	3		3	3	1	2	3	1	2	3		3	3
15		5	5	1	4	5	1	4	5		5	5		5	5	1	4	5
18		2	2	1	1	2		2	2		2	2		2	2		2	2
19		1	1		1	1		1	1	1		1		1	1		1	1
20		3	3	1	2	3		3	3		3	3		3	3	1	2	3
24		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1
25		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1	1		1
26		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1
27	2		2		2	2		2	2	1	1	2		2	2		2	2
29		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	1
Total	5	67	72	6	66	72	8	64	72	6	66	72	3	69	72	13	59	72

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

Se encontró que de los 49 pacientes que tomaban Pramipexol, 30 presentaron algún tipo de alteración en el control de impulsos, mientras que de los 23 pacientes que no tomaban Pramipexol, tan solo 1 presento una compulsión. De esta forma podemos afirmar que la presencia de alteraciones en el control de impulsos fue más frecuente en el grupo de pacientes que tomaban Pramipexol (Tabla 15)

Tabla 15. Frecuencia de paciente que presentan o no una compulsión y toman o no pramipexol.

Toma o no	Ludopatia			Punding			Hipersexualidad			Hiperfagia			Pornografia			Otra compulsión		
Pramipexol	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total	Si	No	Total
Toma	5	44	49	6	43	49	8	41	49	6	43	49	3	46	49	12	37	49
No toma	0	23	23	0	23	23	0	23	23	0	23	23	0	23	23	1	22	23
Total	5	67	72	6	66	72	8	64	72	6	66	72	3	69	72	13	59	72

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

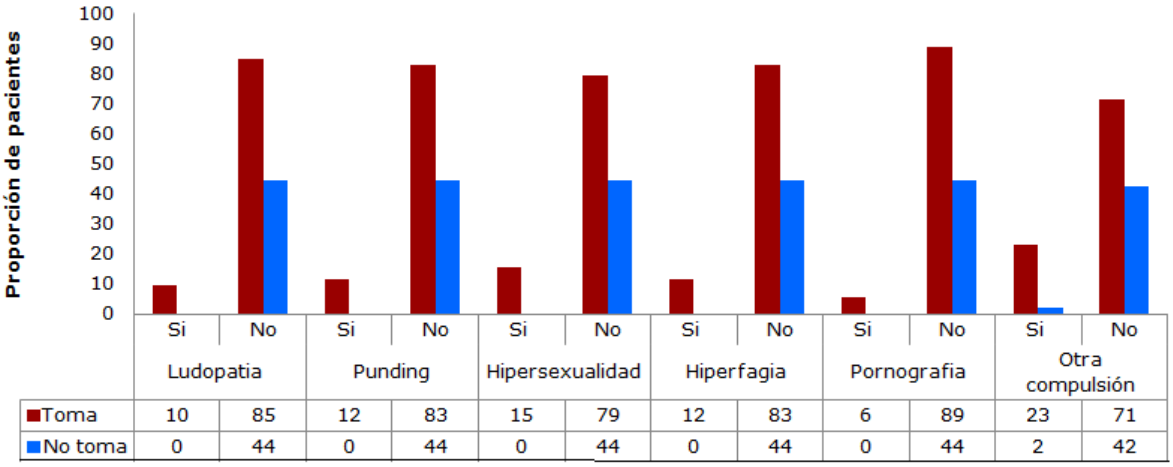
De la totalidad de pacientes que presentaron alteraciones en el control de impulsos 43% (n=31), el 74% presentó solamente un trastorno, el 18% dos trastornos y el 7% tres o más trastornos. (Tabla 16).

Tabla 16. Proporción de pacientes que presentan o no una compulsión asociada o no al uso de pramipexol. Proporción de pacientes con una o más compulsiones.

Presencia de Trastorno		Proporción de 1 o mas trastornos		
No	Si	1 Trastorno	2 Trastornos	3 o mas trastornos
57%	43%	74%	18%	7%

La mayor proporción de pacientes que presentaron alteraciones en el control de impulsos se observó en el grupo de pacientes que tomaban Pramipexol. Al analizar cada tipo de compulsión por separado, se encontró que el 23% de estos pacientes presentaron otra compulsión, 15% hipersexualidad, 12% hiperfagia y punding, 10% ludopatía y finalmente 6% pornografía. (Gráfico 5).

Gráfico 5. Proporción que presentan o no una compulsión asociada o no al uso de pramipexol



	Ludopatia Si	Ludopatia No	Punding Si	Punding No	Hipersexualidad Si	Hipersexualidad No	Hiperfagia Si	Hiperfagia No	Pornografia Si	Pornografia No	Otra compulsión Si	Otra compulsión No
Toma	10	85	12	83	15	79	12	83	6	89	23	71
No toma	0	44	0	44	0	44	0	44	0	44	2	42

Fuente: Base de datos servicio de neurología Hospital Militar Central.

Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se aplicaron dos tipos de pruebas utilizando el programa SPSS. La prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2) se utilizó para determinar la *asociación* entre el uso de Pramipexol y la presencia de alteraciones en el control de impulsos y la regresión logística para determinar la *predicción*.

Prueba de Chi cuadrado de Pearson (X^2)

Se encontró una alta asociación entre el uso de Pramipexol y la presencia o no de algún trastorno del control de impulsos (X^2 *(1)*= 20,65, $p < 0{,}001$).

De los 23 pacientes que no tomaban Pramipexol, el 4% (1 paciente) presento algún tipo de alteración en el control de impulsos, mientras que de los 49 pacientes que tomaban Pramipexol, el 61,2% (30 pacientes) presentaron algún tipo de compulsividad. De esta forma se puede concluir mediante la prueba de Chi cuadrado (X^2) que el Pramipexol se asocia significativamente a la presencia de trastornos en el control de impulsos.

Regresión logística

El uso de Pramipexol predice correctamente la presencia de algún trastorno en el control de impulsos en un 72% (modelo R^2=0.39 Nagelkerke; $X^2(1)=24.75$, $p<0.001$).

La probabilidad de que ocurra algún trastorno en el control de impulsos con el uso de Pramipexol es 34,73 veces mayor que en los pacientes que no toman Pramipexol. (Tabla 17).

Tabla 17. Coeficiente de regresión logística por cada predictor.

	B	ES B	Wald	gl	p	Exp (B)
Constante	-3.09	1.02	9,13	1	0.003	0,04
Presencia (1) ausencia (0) de Pramipexol	3.54	1.06	11,12	1	0.001	34,73

Sin embargo al analizar cada uno de los tipos de alteraciones en el control de impulsos (ludopatía, punding, hipersexualidad, hiperfagia, pornografía y otras compulsiones) por separado, encontramos que el uso de Pramipexol no predijo la presencia de uno de ellos en particular (Tabla 18), como si lo hizo cuando se analizaron todos en conjunto.

Tabla 18. Significancia estadística para cada tipo de trastorno

Tipo de Compulsión	*p.*
Ludopatía	0,996
Punding	0,998
Hiperfagia	0,998
Hipersexualidad	0,998
Pornografia	0,998
Otros tipos de compulsión	0,068

DISCUSIÓN

Muchos comportamiento complejos son reportados en pacientes con enfermedad de Parkinson, que incluyen, juego patológico, hipersexualidad, “punding”, y, compras, comida y uso compulsivo de la medicación. Estos comportamientos son referidos en la literatura como “alteraciones en el control de impulsos”, comportamientos “compulsivos”, o comportamientos “repetitivos”.

En los últimos años se han desarrollado múltiples estudios con el fin de determinar la asociación entre el uso de agonistas dopaminérgicos y las alteraciones en el control de impulsos.[73,74,75,76]

Desde el inicio del uso de agonistas dopaminérgicos no ergolínicos tales como el Pramipexol, la Rotigotina y el Ropinirol; se publicó en la literatura gran cantidad de reportes de casos en los que los pacientes desarrollaban comportamientos compulsivos de manera idiosincrática. En el año 2006 el grupo de investigación del doctor Daniel Weintraub inició la recopilación de pacientes con alteración en el control de impulsos y uso de agonistas dopaminérgicos; en este estudio se incluyeron 297 pacientes con enfermedad de Parkinson, y se estimó una prevalencia de juego patológico, hipersexualidad y compras compulsivas, de un 6,1%. Los pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos tenían una prevalencia del 13,7%.[73]

Continuando con el estudio anterior y brindándole mayor relevancia estadística en el año 2010 el doctor Daniel Weintraub realiza un nuevo estudio en donde se incluyeron 3090 pacientes, se identificaron alteración en el control de impulsos en 13.6% de los pacientes (juego patológico en 5,0%, comportamiento sexual compulsivo 3,5%, compras compulsivas en 5,7% e ingesta compulsiva de alimentos en 4,3%) y 3,9% presentaron 2 o más de estos síntomas. La alteración en el control de impulsos fueron más frecuentes en pacientes que tomaban agonistas dopaminérgicos que en quienes no los tomaban, (17,1% vs 6,9% OR: 2,72; IC: 95%; p: <.001). No

encontraron diferencia entre el uso de Pramipexol o Ropinirol. En la actualidad este grupo de investigación realiza la validación de un cuestionario para determinar la alteración en el control de impulsos en la enfermedad de Parkinson.[74]

El presente estudio demostró que existe una asociación entre el uso de Pramipexol y la presencia o no de algún trastorno en el control de impulsos estando acorde con lo publicado por el doctor Weintraub en el año 2006 y posteriormente en 2010.

La proporción de pacientes que presentaron algún tipo de comportamiento compulsivo asociado a la toma de agonistas dopaminérgicos (Pramipexol) fue de 61,2%. De estos 23% presentaron otros tipos de compulsión (cleptomanía, celotipia, lavado compulsivo de manos, compulsión por entrar al baño, compras compulsivas, compulsión por sentarse en el sanitario), 15% para hipersexualidad, 12% punding, 12% hiperfagia, 10% ludopatía y 6% pornografía.

Del total de pacientes con enfermedad de Parkinson solamente un paciente presentó una compulsión sin recibir terapia con Pramipexol.

Así mismo se encontró que no existe asociación entre cada uno de los trastornos de manera individual y el consumo de Pramipexol, contrario a los resultados obtenidos por Weintraub en 2010.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que el tamaño de la muestra no es suficiente para generalizar los resultados obtenidos a la población general y adicionalmente la muestra de pacientes fue tomada de un solo servicio de neurología de la ciudad de Bogotá, por lo cual, estos resultados solo reflejan el comportamiento de la población de pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central de Bogotá D.C.

CONCLUSIONES

- Se demostró asociación entre el uso de Pramipexol y la presencia o no de algún trastorno en el control de impulsos.

- El uso de Pramipexol predice en un 72% la aparición de algún tipo de alteración en el control de impulsos.

- La probabilidad de ocurrencia de algún trastorno en el control de impulsos con el uso de Pramipexol es 34,73 veces mayor que para los pacientes que no toman Pramipexol.

- No hubo asociación entre la presencia de cada uno de los trastornos de manera individual (ludopatía, punding, hipersexualidad, hiperfagia, pornografía y otros tipos de compulsión) y el uso de Pramipexol.

RECOMENDACIONES

- Al identificar la presencia de alteraciones en el control de impulsos en una paciente con enfermedad de Parkinson asociadas al consumo de Pramipexol, se debe replantear la terapia farmacológica.
- La afectación del desempeño personal, familiar o social en la vida de pacientes que tienen presencia de alteración en el control de impulsos es importante para determinar la necesidad de cambio del Pramipexol por otra terapia farmacológica.
- Dado el ingreso de nuevos agonistas dopaminérgicos se recomienda realizar un estudio que compare la asociación entre la administración de los diferentes medicamentos y la presencia o no de compulsiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Suchowersky O., Furtado S. Parkinson's Disease: Etiology and Treatment. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2004;10(3):15-41.
2. Ostrem J., Galifianakis N. Overview of Common Movement Disorders. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):13-48.
3. Wolters E, Van Laar T, Berendse H. Parkinsonism and Related Disorders. 1ªed. Amsterdam: VU University Press; 2007.
4. Stern G. Did parkinsonism occur before 1817?. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; Suppl, 11-2.
5. Garcia P. Neurología bíblica. Rev Neurol. 1996;24:580-581.
6. Tagle P. historia de la enfermedad de Parkinson. Escuela de Medicina. Pontificia universidad Católica de Chile. 2005.
7. Pearce J. M. Aspects of the history of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989; Suppl, 6-10.
8. Lees S, Selikhova A, Andrade L, Duyckaerts C. The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. Mov Disord, 2008;23:777-83.
9. Elizondo G, Héctor M, Martínez H, Martínez , Esmer M. Genética y la Enfermedad de Parkinson: Revisión de actualidades. Medicina Universitaria 2011;13(51):96-100.
10. Taylor KS, Cook JA, Counsell CE. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78(8):905–906.
11. Dahodwala N, Siderowf A, Xie M, et al. Racial differences in the diagnosis of Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24(8):1200–1205.
12. Wider C, Wszolek ZK. Clinical genetics of Parkinson's disease and related disorders. Parkinsonism Relat Disord 2007;13(Suppl 3):S229–S232.
13. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. Genet Med. 2007;9:801-811.
14. Vidrio H, Alonso ME, López M. Factores genéticos involucrados en la susceptibiidad para desarrollar enfermedad de Parkinson. Salud Mental 2007;30:16-24.

15. Xiromerisiou G, Dardiotis E, Tsimourtou V, et al. Genetic basis of Parkinson disease. Neurosurg Focus 2010;28:1-7.
16. Shin N, Jeong H, Kwon J, et al. LRRK2 regulates synaptic vesicle endocytosis. Exp Cell Res 2008;314:2055-2065.
17. Brotchie J, Fitzer-Attas C. Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. Neurology. 2009; 72(Suppl 2):S32–S38.
18. Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2- q13.1. Ann Neurol 2002;51:296-301.
19. Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, et al. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. Eur J Hum Genet 2006;14:322-331.
20. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, et al. () Multicenter Analysis of Glucocerebrosidase Mutations in Parkinson's Disease. N Engl J Med 2009;361:1651-1661.
21. Langston JW, Forno LS, Tetrud J, et al. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. Ann Neurol 1999;46:598–605.
22. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. JAMA 2000;283:2674–2679.
23. Kurt A. Jellinger, MD. Neuropathological Spectrum of Synucleinopathies. Movement Disorders Vol. 18, Suppl. 6, 2003, pp. S2–S12.
24. Friedman JH. Fatigue in Parkinson's disease. Int J Neuro-psychopharmacol. 2006;9(suppl I):S14-S15.
25. Friedman JH. Fatigue in Parkinson's disease. Int J Neuro-psychopharmacol. 2006;9(suppl I):S14-S15.
26. Ponsen M, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smith B, Wolters ECh, Berendse H. Idiopathic Hyposmia as preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol. 2004;56:173-181.
27. Giuffrida R, Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Ghika J. Pain in Parkinson's disease. Rev Neurol. 2005;16:41-46.

28. Braak H, Del tredici K, Rueb U, de Vos R, Jansen Steur E, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003;24:197-211.
29. Sherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis: relate to the medial and lateral pain systems. Neurosci Biobehav Rev. 2005;29:1047-1056.
30. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. Neurology. 2005;58:1019-1024.
31. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald M. Delayed emergence of Parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic REM sleep disorder behavior. Neurology. 1996;46:388-393.
32. Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology. 1967;17:427-442.
33. Morris R, Downess J, Sahakian B, Evenden J, Heald A, Robbins T. Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:757-766.
34. Brown R, Soliveri P, Jahanshahi M. Executive processes in Parkinson's disease – random number geeration and response suppression. Neuropsychologia. 1998;36:1355-1362.
35. Bosboom J, Stoffers D, Wolters ECh. Cognitive function in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2004;III:1303-1315.
36. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002;125(pt 4):861–870.
37. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(3):181–184.
38. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. Current opinion in Neurology 2012;25:433-447.
39. Bezard E, Przedborski S. a tale on animal models of Parkinson's disease. Movement Disorders 2011; 26:993-1002.

40. Rascol O, Lozano A, Stem M, Poewe W. Milestones in Parkinson's disease therapeutics. Movement Disorders 2011;26:1072-1082.
41. Clarke C. Are delayed-start design trial to show neuroprotection in Parkinson's disease fundamentally flawed?. Movement Disorders 2008;23:784-789.
42. Shoulson I, Parkinson Study Group. A decade of neuroprotective inquiry. Annals of Neurology 1998;44(suppl 1):S160-S166.
43. Jenner P, Langston J. Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagilina. Movement Disorders 2011;26:2316-2323.
44. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Archives of Neurology 2004;61:561-566.
45. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. Archives of Neurology 2002;59:1937-1943.
46. Olanow C, Rascol O, Hauser R, et all. A doble-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. New England Journal of medicine 2009;361:1268-1278.
47. Rascol O, Fitzer-attas C, Hauser R, et all. A doble-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease: prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and nonmotor outcomes. Lancet Neurology 2011;10:415-423.
48. Petzinger G, Fisher B, Van Leeuwen J, et all. Enhancing neuroplasticity in the basal ganglia: the role of exercise in Parkinson's disease. Movement Disorders 2010;25(Suppl 1):S141-S145.
49. Xu Q, Park Y, Huang X, et all. Physical activities and future risk of Parkinson's disease. Neurology 2010;75:341-348.
50. Ahlskog J. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson's disease?. Neurology 2011;7:288-294.
51. Fang J. Update on the medical management of Parkinson's disease. Continuum Lifelong Learning Neurology. 2010;16(1):96-109.

52. Fox S, katzenschlager R, Lim S, et all. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Movement Disorders 2011;26(Suppl 3):S2-S41.
53. Tintner R, Marian P, Gauthier P, Jankovic J. Pleuropulmonary fibrosis after long-term treatment with the dopamine agonist pergolide for Parkinson disease. Archives of Neurology 2005;62:1290-1295
54. Antonini A, Tolosa E, Mizuno Y, et all. A reassessment of risk and benefits of dopamine agonists in Parkinson's disease. Lancet Neurology 2009;8:929-937.
55. Rabinak C, Nirenberg M. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson's disease. Archives of Neurology 2010;67:58-63.
56. Mamikonyan E, Siderowf A, Duda J, Potenza M, Horn S, Stern M, Weintraub D. Long-Term Follow-Up of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. Mov Disord. 2008 January ; 23(1): 75–80.
57. Uitti R, Ahlskog J, Maraganore D, Muenter M, Atkinson E, Cha R, et all. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted County project. Neurology 1993;43(10):1918-1926.
58. LeWitt P. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. New England Journal of medicine 2008;359:2468-2476.
59. Gottwald M, Aminoff M. Therapies for dopaminergic-induced dyskinesias in Parkinson disease. Annals of Neurology 2011;69:919-927.
60. Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go G, Fernández H. Nonmotor Manifestations in Parkinson Disease. The Neurologist 2012;18:1–16.
61. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 75–86.
62. Tolosa E, Poewe W. Premotor Parkinson disease. Neurology 2009;72(Suppl 2):S1.
63. Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, Compta Y. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology 2009;72(Suppl 2):S12–S20

64. Albin R. Parkinson's Disease: Background, Diagnosis, and Initial Management. Clin Geriatr Med. 2006; 22: 735–751.
65. Antonini A, Cilia R. Behavioural Adverse Effects of Dopaminergic Treatments in Parkinson's Disease. Drug Safety 2009; 32 (6): 475-488.
66. Bonuccelli U,Del Dotto P. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. Neurology. 2006;67(Suppl 2):S30–S38.
67. Chou K. Adverse Events from the Treatment of Parkinson's Disease. Neurol Clin 2008;26:S65–S83.
68. Marras C, Lang A. Changing concepts in Parkinson disease Moving beyond the Decade of the Brain. Neurology 2008;70:1996–2003.
69. Parkkinen L, O`Sullivan S, Kouppamäki M, et all. Does Levodopa accelerate the pathologic process in Parkinson disease brain?. Neurology 2011;77:1420-1426.
70. Rao S, Hofmman L, Shakil M. Parkinson's Disease: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. 2006; 74 (12): 2046 – 2054.
71. Schapira A. Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease. Neurol Clin 2009; 27: 583–603.
72. Pogarell O, Gasser T, van Hilten J, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel W. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:713–720.
73. Weintraub D, et al. Association of Dopamine Agonist Use With Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2006; 63:969-973.
74. Weintraub D, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. A Cross-Sectional Study of 3090 Patients DOMINION Study. Arch Neurol. 2010;67(5):589-595.
75. Weintraub D, Hoops S, Shea J, Lyons K, Phawa R, Driver-Dunckley E, Adler C, Potenza M, Miyasaki J, Siderowf A, Duda J, Hurtig H, Colcher A, Horn S, Stern M, Voon V. Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease. Movement Disorders. 2009; 24(10): 1461–1467.

76. Ferrara J, Stacy M. Impulse-Control Disorders in Parkinson's Disease. CNS Spectr. 2008;13(8):690-698.
77. Fernández F, González T. Pathological gambling and hypersexuality due to dopaminergic treatment in Parkinson's disease. Actas Esp Psiquiatr. 2009;37(2):118-122.
78. Bostwick J.M, Heckesel K, Stevens S, Bower J, Ahlskog J. Frequency of New-Onset Pathologic Compulsive Gambling or Hypersexuality After Drug Treatment of Idiopathic Parkinson Disease. Mayo Clin Proc. 2009;84(4):310-316.
79. Voon V, Thomsen T, Miyasaki J, Souza M, Shafro A, Fox S, Duff-Canning S, Lang A, Zurowski M. Factors Associated With Dopaminergic Drug–Related Pathological Gambling in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2007;64:212-216.
80. Voon V, Fernagut P, Wickens J, Baunez C, Rodriguez M, Pavon N, Juncos J, Obeso J, Bezard E. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. Lancet Neurol 2009; 8: 1140–49.
81. Voon V, Fox S. Medication-Related Impulse Control and Repetitive Behaviors in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2007;64(8):1089-1096.
82. Voon V, Mehta A, Hallett M. Impulse control disorders in Parkinson's disease: recent advances. Current Opinion in Neurology 2011, 24:324–330.
83. Van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, Ballanger B, Steeves T, Houle S, Miyasaki J, Zurowski M, Lang A, Strafella A. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. Neurology. 2010;75:1711–1716.
84. Wong S, Steiger M. Pathological gambling in Parkinson's disease: Reducing or stopping dopamine agonists may help. BMJ 2007;334:810-1.
85. Steeves T, Miyasaki J, Zurowski M, Lang A, Pellecchia G, Van Eimeren T, Rusjan P, Houle S, Strafella A. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C]raclopride PET study. Brain 2009: 132; 1376–1385.

86. Spencer A, Rickards H, Fasano A, Cavanna A. The Prevalence and Clinical Characteristics of Punding in Parkinson's Disease. Movement Disorders, 2011;26 (4):578-586.
87. Ahlskog J. Beating a dead horse: Dopamine and Parkinson disease. Neurology 2007;69:1701–1711.
88. Ahlskog J. Pathological behaviors provoked by dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. Physiology & Behavior 2011; 104:168–172.
89. Bienfait K, Menza M, Mark M, Dobkin R. Impulsive smoking in a patient with Parkinson's disease treated with dopamine agonists. J Clin Neurosci. 2010 April ; 17(4): 539–540.
90. Cilia R, Siri C, MArotta G, Isaias I, De Gaspari D, Canesi M, Pezzolli G, Antonini A. Functional Abnormalities Underlying Pathological Gambling in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2008;65(12):1604-1611.
91. Chaudhuri K, Healy D, Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006; 5: 235–45.
92. Claassen D, van den Wildenberg W, Ridderinkhof K.R, Jessup C, Harrison M, Wooten G, Wylie S. The Risky Business of Dopamine Agonists in Parkinson Disease and Impulse Control Disorders. Behavioral Neuroscience 2011; 125(4): 492–500.
93. Smeding A, Goudriaan A, Foncke J, Schuurman P, Speelman J, Schmand B. Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:517–519.
94. Kataoka H, Ueno S. Compulsive Singing Associated With a Dopamine Agonist in Parkinson Disease. Cog Behav Neurol 2010; 23: 140–141.
95. Kummer A, Teixeira A. Parkinson's Disease and Obsessive-Compulsive Phenomena: A Systematic Review. Current Psychiatry Reviews, 2009; 5: 55-61.
96. Resolución 8430 de 1993. Ministerio de protección social. 1993.

TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACION

Investigadores principales:

HOJA DE VIDA		
DATOS DE IDENTIFICACIÓN:		
Nombres y Apellidos	Jenny Tatiana Rodríguez Gómez	
Documento de Identificación:	Tipo: Cédula	N°: 52'996.485
Fecha de Nacimiento	20/12/1983	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital Militar Central	
Cargo o posición actual	Residente de Neurología	
Correo electrónico:	tata_90@hotmail.com	
Tel/fax	6691753/3112812880	

TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS:
Médico cirujano, Universidad El Bosque, 2006.

CARGOS DESEMPEÑADOS EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:
Residente de Neurología de la Universidad Militar Nueva Granada/Hospital Militar Central, desde Febrero de 2009.

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Descripción de las alteraciones en el control de impulsos en los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central, que se encuentran en tratamiento con agonistas dopaminérgicos no ergolínicos (Pramipexol).

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Ninguno

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Ninguno

HOJA DE VIDA		
DATOS DE IDENTIFICACIÓN:		
Nombres y Apellidos	Luis Alejandro Villarraga Peña	
Documento de Identificación:	Tipo: Cédula	N°: 86066471
Fecha de Nacimiento	07/01/1981	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital Militar Central	
Cargo o posición actual	Residente de Neurología	
Correo electrónico:	alejandrovillarraga@gmail.com	
Tel/fax	6276051/3114403261	

TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS:
Médico cirujano, Universidad El Bosque, 2004.

CARGOS DESEMPEÑADOS EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:
Residente de Neurología de la Universidad Militar Nueva Granada/Hospital Militar Central, desde Febrero de 2009.

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Descripción de las alteraciones en el control de impulsos en los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital Militar Central, que se encuentran en tratamiento con agonistas dopaminérgicos no ergolínicos (Pramipexol).

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Ninguno

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
Ninguno

Coinvestigador:

HOJA DE VIDA		
DATOS DE IDENTIFICACIÓN:		
Nombres y Apellidos	Oscar Bernal Pacheco	
Documento de Identificación:	Tipo: Cédula	N°: 800'400.839
Fecha de Nacimiento	12/01/1971	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital Militar Central	
Cargo o posición actual	Especialista en Neurología, Movimientos Anormales y Estimulación Cerebral Profunda (Cirugía de Movimientos Anormales). Hospital Militar Central. Universidad Militar Nueva Granada Bogotá, Colombia	
Correo electrónico:	oscarbernalp@gmail.com	
Tel/fax	8620250/3186516682	

TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS:
Médico cirujano, Universidad Nacional de Colombia, 1999
Neurólogo clínico, Universidad Militar Nueva Granada, 2006
Fellowship: Movement disorders and surgery for movement disorders, University of Florida College of Medicine, 2010.

CARGOS DESEMPEÑADOS EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:
Neurólogo clínico, Especialista en movimientos anormales. Hospital Militar Central de Bogotá.
Neurólogo clínico, Especialista en movimientos anormales. Hospital Militar Central de Bogotá. IPS Cafam
Profesor del centro de Psicología de la Universidad Católica de Colombia. Bogotá Colombia.

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go C, Fernandez HH. Non-motor symptoms in Parkinson´s Disease. The Neurologist. 2012 Jan; 18 (1):1-16

Limotai N, Oyama G, Go C, Bernal O, Moum , Ong T, Bhiday A, Foote K, Bowers D, Ward H, Okun M. Addiction-like manifestations and Parkinson's Disease: A large single center nine year experience. Int J Neurosc. 2012, Mar; 122 (3):145-53.

Bernal-Pacheco O, Oyama G, Foote KD, Dai YE, Wu SS, Jacobson CE 4th, Limotai N, Zeilman PR, Romrell J, Hwynn N, Rodriguez RL, Malaty IA, Okun MS. Taking a Better History for Behavioral Issues Pre- and Post-Deep Brain Stimulation: Issues Missed by Standardized Scales. Neuromodulation. 2012 Jul 2. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00477

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

Bernal-Pacheco O, Limotai N, Go C, Fernandez HH. Non-motor symptoms in Parkinson´s Disease. The Neurologist. 2012 Jan; 18 (1):1-16

Limotai N, Oyama G, Go C, Bernal O, Moum , Ong T, Bhiday A, Foote K, Bowers D, Ward H, Okun M. Addiction-like manifestations and Parkinson's Disease: A large single center nine year experience. Int J Neurosc. 2012, Mar; 122 (3):145-53.

Bernal-Pacheco O, Oyama G, Foote KD, Dai YE, Wu SS, Jacobson CE 4th, Limotai N, Zeilman PR, Romrell J, Hwynn N, Rodriguez RL, Malaty IA, Okun MS. Taking a Better History for Behavioral Issues Pre- and Post-Deep Brain Stimulation: Issues Missed by Standardized Scales. Neuromodulation. 2012 Jul 2. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00477

ANEXOS

ANEXO1: ESCALA DE HOEHN & YAHR:

Estadio 1:
1. Signos y síntomas en un solo lado.
2. Síntomas leves.
3. Síntomas molestos pero no incapacitantes.
4. Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad.
5. Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.

Estadio 2:
1. Síntomas bilaterales.
2. Mínima discapacidad.
3. La marcha y la postura están afectadas.

Estadio 3:
1. Significante enlentecimiento de los movimientos corporales.
2. Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.
3. Disfunción generalizada moderadamente severa.

Estadio 4:
1. Síntomas severos.
2. Todavía puede andar cierto recorrido.
3. Rigidez y Bradiquinesia.
4. No puede vivir solo.
5. El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.

Estadio 5:
1. Estadio caquéctico.
2. Invalidez total.
3. No puede andar ni mantenerse de pie.
4. Requiere cuidados de enfermería.

ANEXO 2: ESCALA UPDRS:

1. ***Estado mental, Conducta, Humor***

- Afectación Intelectual:
  0. Ninguna.
  1. Leve: olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades.
  2. Moderada pérdida de memoria con desorientación y moderada dificultad manejando problemas complejos.
  3. Severa de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad con los problemas.
  4. Severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas.

- Trastorno del pensamiento:
  0. Ninguno
  1. Sueño intenso.
  2. Alucinaciones "benignas" con retención de las mismas.
  3. Alucinaciones más frecuentes sin retención, pueden interferir con la actividad diaria.
  4. Alucinaciones persistentes, ilusiones, o psicosis floridas.

- Depresión:
  0. No presente.
  1. Periodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana.
  2. Depresión persistente durante más de 1 semana.
  3. Síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso).
  4. Síntomas vegetativos con tendencias suicidas.

- Motivación/Iniciativa:
  0. Normal.
  1. Menos afirmativo, más pasivo.
  2. Pérdida de iniciativa o desinterés en actitudes electivas.
  3. Pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria.
  4. Abandono, pérdida completa de motivación.

2. Actividades de la Vida Diaria:

- Lenguaje:
  0. Normal.
  1. Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido.
  2. Moderadamente afectado, puede ser preguntado para repetir las cosas.
  3. Severamente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas.
  4. Ininteligible la mayor parte del tiempo.

- Salivación:
  0. Normal.
  1. Leve.
  2. Moderada excesiva salivación, babeo nocturno.
  3. Marcado babeo.

- Deglución:
  0. Normal.
  1. Obstrucción rara.
  2. Obstrucción ocasional.
  3. Requiere comida blanda.
  4. Requiere intubación (sonda).

- Escritura:
  0. Normal.
  1. Levemente pequeña o lenta.
  2. Todas las palabras pequeñas pero legibles.
  3. Severamente afectada, no son legibles todas las palabras.
  4. Mayoritariamente ilegibles.

- Cortar alimentos/Manejar Utensilios:
  0. Normal.
  1. Lento y poco hábil pero se vale solo.
  2. Puede cortar la mayoría de alimentos, para algunos necesita ayuda.
  3. Le deben cortar la comida, pero puede alimentarse solo.
  4. Necesita que lo alimenten.

- Vestir:
  0. Normal.
  1. Lento, pero sin ayuda.
  2. Ocasionalmente necesita ayuda.

3. Necesita considerable ayuda aunque puede hacer algunas cosas solo
4. Necesita ayuda completa

- Higiene:
  0. Normal.
  1. Lento pero sin ayuda.
  2. Necesita ayuda con la ducha o el baño o es muy lento en el cuidado de la higiene.
  3. Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño.
  4. Necesita ayuda completa.

- Volverse en la cama/Ajustar las sábanas:
  0. Normal.
  1. Lento pero sin ayuda.
  2. Puede volverse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad.
  3. No puede volverse o ajustarse las sábanas solo.
  4. Necesita ayuda completa.

- Caidas – Sin relación al *"Freezing"*:
  0. Ninguna.
  1. Raras.
  2. Ocasionales, menos de una por día.
  3. Una por día de media.
  4. Más de 1 por día.

- *"Freezing"* al caminar:
  0. Normal.
  1. Raro, puede haber duda.
  2. Caidas ocasionales por *"freezing".*
  3. Frequente "F*reezing"*, caídas ocasionales.
  4. Frecuentes caídas por *"freezing".*

- Andar:
  0. Normal.
  1. Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos.
  2. Moderada dificultad sin requerir ayuda.
  3. Severa afectación que requiere asistencia.
  4. No puede andar incluso con ayuda.

- Temblor:
  0. Ausente.
  1. Leve e infrecuente, no molesta al paciente.
  2. Moderado, molesto para el paciente.
  3. Severo, interfiere con muchas actividades.
  4. Marcado, interfiere con muchas actividades.

- Molestias sensoriales relacionadas con el Parkinsonismo:
  0. Ninguna.
  1. Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo, y leve dolor.
  2. Frecuente pero no estresante.
  3. Sensación de dolor frecuente.
  4. Dolor insoportable.

3. Examen Motor:

- Lenguaje:
  0. Normal.
  1. Leve pérdida de expresión, dicción, volumen.
  2. Monotono, mal articulado pero comprensible.
  3. Marcada dificultad, difícil de entender.
  4. Ininteligible.

- Expresión Facial:
  0. Normal.
  1. Leve hipomimia.
  2. Leve pero definida disminución anormal de la expresión.
  3. Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo.
  4. Cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión.

- Temblor en reposo:

  Cara:
  0. Ausente.
  1. Leve e infrecuente.
  2. Leve y presente la mayor parte del tiempo.
  3. Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
  4. Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

  Extremidad Superior Derecha (ESD):
  0. Ausente.

1. Leve e infrecuente
2. Leve, presente la mayor parte del tiempo.
3. Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
4. Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

Extremidad Superior izquierda (ESI):
0. Ausente.
1. Leve e infrecuente
2. Leve, presente la mayor parte del tiempo.
3. Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
4. Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

Extremidad Inferior derecha (EID):
0. Ausente.
1. Leve e infrecuente.
2. Leve, presente la mayor parte del tiempo.
3. Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
4. Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

Extremidad Inferior derecha (EID):
0. Ausente.
1. Leve e infrecuente.
2. Leve, presente la mayor parte del tiempo.
3. Moderado y presente la mayor parte del tiempo.
4. Marcado y presente la mayor parte del tiempo.

- Temblor postural de acción:
  ESD:
  0. Ausente.
  1. Leve, presente con acción.
  2. Moderado, presente con acción.
  3. Moderado, presente con acción y manteniendo la postura.
  4. Marcado, interfiere con la alimentación.

  ESI:
  0. Ausente.
  1. Leve, presente con acción.
  2. Moderado, presente con acción.
  3. Moderado, presente con acción y manteniendo la postura.
  4. Marcado, interfiere con la alimentación.

- Rigidez:
  Cuello:
  0. Ausente.
  1. Leve o solo con actividad.
  2. Leve moderada.
  3. Moderado, en todo el rango de movimiento.
  4. Severa.

  ESD:
  0. Ausente.
  1. Leve o solo con actividad.
  2. Leve/moderada.
  3. Moderado, en todo el rango de movimiento.
  4. Severa.

  ESI:
  0. Ausente.
  1. Leve o solo con actividad.
  2. Leve/moderada.
  3. Moderado, en todo el rango de movimiento.
  4. Severa.

  EID:
  0. Ausente.
  1. Leve o solo con actividad.
  2. Leve/moderada.
  3. Moderado, en todo el rango de movimiento.
  4. Severa.

  EII:
  0. Ausente.
  1. Leve o solo con actividad.
  2. Leve/moderada.
  3. Moderado, en todo el rango de movimiento.
  4. Severa.

- Tocarse la punta de los dedos:
  Derechos:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción en amplitud.
  2. Moderada dificultad.

3. Severa dificultad.
4. Puede apenas realizarlo.

Izquierdos:
0. Normal
1. Leve lentitud y/o reducción en amplitud.
2. Moderada dificultad.
3. Severa dificultad.
4. Puede apenas realizarlo.

- Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión):
  Derecha:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

  Izquierda:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

- Movimientos Alternativos Rápidos (pronación y supinación de las manos):
  Derecha:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

  Izquierda:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

- Agilidad en la pierna (movimientos con el talón sobre el suelo, amplitud debería ser de 8 cm):
  Derecha:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

  Izquierda:
  0. Normal
  1. Leve lentitud y/o reducción de amplitud.
  2. Moderada dificultad.
  3. Severa dificultad.
  4. Puede apenas realizarlos.

- Levantarse de una silla (con brazos cruzados):
  0. Normal
  1. Lento, puede necesitar más de un intento.
  2. Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla.
  3. Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda.
  4. Incapaz de levantarse sin ayuda.

- Postura:
  0. Normal erecto.
  1. Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor.
  2. Anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado.
  3. Severa inclinación con escoliosis.
  4. Marcada flexión con postura muy anormal.

- Marcha:
  0. Normal.
  1. Anda lentamente.
  2. Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión.
  3. Afectación severa, necesita ayuda frecuente.
  4. No puede andar.

- Estabilidad Postural (test de retropulsión):
  0. Normal.
  1. Se recupera sin ayuda.
  2. Caería si no se coge.
  3. Se cae espontáneamente.
  4. Imposible mantenerse de pie.

- Bradiquinesia/ Hipocinesia:
  0. Nada.
  1. Mínima lentitud, podría ser normal.
  2. Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos.
  3. Moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos.
  4. Marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos.

ANEXO 3: FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

H.C: _____

Edad: _____

Sexo: Masculino: __ Femenino: __

Tiempo de diagnóstico de la Enfermedad (años): _____

Höen y Yahr: _____

Tratamiento:
Levodopa: Si: __ No: __ Años de tratamiento:
Entacapone: Si: __ No: __ Años de Tratamiento:
Pramipexol: Si: __ No: __ Años de Tratamiento:

Alteraciones en el control de Impulsos:
Ludopatía: Si: __ No: __
Punding: si: __ No: __
Hipersexualidad: Si: __No: __
Hiperfagia: Si: __ No: __
Pornografía: Si: __ No: __
Otro tipo de Compulsión: Si: __ No: __

Fecha: __ /__ /__